

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula dura con la tapa opaca de color blanco y el cuerpo opaco de color blanco, de tamaño 2 (aprox. 18 x 6 mm), conteniendo pellets de color entre blanquecino y amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en el que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menores de 18 años de edad.

Para las formas de dosificación adecuadas a la edad, véase la sección 4.2.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y pacientes pediátricos mayores de 8 años de edad que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.

Existen en el mercado otras formas farmacéuticas adaptadas a la edad, para el tratamiento de niños menores de 8 años:

- Los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.
- El polvo y el disolvente para solución oral sólo deben utilizarse en niños menores de 1 año.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de una formulación en función del peso y la edad del niño.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato y la duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis y duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica.

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1- 4 horas después de la finalización de la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la intervención quirúrgica	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada	una única cápsula de 110 mg de dabigatrán etexilato	220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg	10 días
Pacientes tras una artroplastia de cadera programada			28- 35 días
<i>Reducción posológica recomendada</i>			
Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (ACr 30- 50 mL/min)	Una única cápsula de 75 mg de dabigatrán etexilato	150 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg	10 días (artroplastia de rodilla) o 28- 35 días (artroplastia de cadera)
Pacientes que reciben verapamilo*, amiodarona o quinidina de forma concomitante			
Pacientes de 75 años de edad o mayores			

*Para pacientes con insuficiencia renal moderada tratados concomitantemente con verapamilo, véase la sección Poblaciones especiales.

Para ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato

En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal :

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

El método que debe utilizarse para estimar la función renal (ACr en mL/min) es el método de Cockcroft-Gault.

Dosis olvidada

Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente.

No debe tomarse una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con Dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral y comenzar a administrar dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30$ mL/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada ($ACr 30- 50$ mL/min), se recomienda una reducción de la dosis (ver la tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores leves a moderados de la glicoproteína P (gp-P), es decir, amiodarona, quinidina o verapamilo.

La dosis debe reducirse como se indica en la tabla 1 (ver también las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, el dabigatrán etexilato y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con verapamilo, debe considerarse una reducción de la dosis de dabigatrán etexilato a 75 mg diarios (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada > 75 años, se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

Peso

En pacientes con un peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de la dosis no es necesario (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla

programadas no es relevante.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

Para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos, el tratamiento debe iniciarse después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para la prevención del TEV recurrente, el tratamiento debe iniciarse tras el tratamiento previo.

El dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y una dosis por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato en cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, tal como se muestra en la tabla 2. La dosis debe ajustarse en función de la edad y el peso durante el tratamiento.

Para las combinaciones de peso y edad que no figuran en la tabla de posología no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Tabla 2: Dosis únicas diaria y dosis totales diarias de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) por peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Combinaciones de peso y edad		Dosis única en mg	Dosis diaria total en mg
Peso en kg	Edad en años		
11 a < 13	8 a < 9	75	150
13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300
26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, debe calcularse la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para la evaluación de la creatinina debe comprobarse con un laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con TFGe < 50 mL/min/1,73m² está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFGe ≥ 50 mL/min/1,73m² deben ser tratados con la dosis según la tabla 2.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal puede disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, administración conjunta con determinados medicamentos, etc.).

Duración del uso

La duración del tratamiento se debe individualizar en función de la evaluación beneficio/riesgo.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de 6 horas antes de la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada. Nunca se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no debe interrumpirse sin recomendación médica. Debe indicarse a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes de la hora a la que correspondería la siguiente dosis del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con etexilato de dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Los pacientes deben iniciar el AVK 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto del AVK únicamente después de haber suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores del INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto el INR sea $< 2,0$.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos.
- TFGe < 50 mL/min/1,73 m² en pacientes pediátricos.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.

- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas. Éstas son el cambio de tratamiento anticoagulante (ver sección 4.2), cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o arterial o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.5).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Prótesis válvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe utilizarse con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragia potencialmente mortales o no controladas, cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante del dabigatrán, se dispone del agente reversor específico idarucizumab. No se han establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son la sangre entera fresca o el plasma fresco congelado, concentrados de factores de coagulación (activados o no activados), factor VIIa recombinante o concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

El uso de inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Factores de riesgo

La tabla 3 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 3: Factores que pueden aumentar el riesgo hemorrágico.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad \geq 75 años

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30- 50 mL/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con Inhibidores de leves a moderados de la gp-P (por ejemplo, amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (< 50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINE • ISRS o IRSN • Otros medicamentos que puedan deteriorar la hemostasia
Enfermedades / procedimientos con riesgos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico

Se dispone de datos limitados en pacientes adultos < 50 kg (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

Precauciones y gestión del riesgo hemorrágico

Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, véase también la sección 4.9.

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, ISRS e IRSN, ver sección 4.5), que aumentan significativamente el riesgo de sangrado mayor requiere una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. Dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio supera los riesgos de sangrado.

Se dispone de datos clínicos limitados para pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluyendo pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio esperado supera los riesgos de hemorragia.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (ver tabla 3 más arriba). Debe

tenerse especial precaución cuando dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y particularmente, en la aparición de hemorragias, en especial en pacientes con disminución de la función renal (ver sección 4.5). Se recomienda una supervisión minuciosa para detectar signos de hemorragia en pacientes tratados concomitantemente con AINE (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (ver también sección 4.3).

Si se presentan hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse el origen de la hemorragia y considerar el uso del agente de reversión específico (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado gastrointestinal. En el caso de pacientes pediátricos, deben seguirse las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

Parámetros analíticos de la coagulación

Aunque, en general, este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación relacionada con dabigatrán puede ser útil para detectar una exposición excesiva al dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

El tiempo de trombina diluida (TTDd), el tiempo de coagulación de la ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados deben interpretarse con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1).

La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes tratados con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de INR.

En la Tabla 4 se muestran los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. Frecuencia no conocidas los umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (véase la sección 5.1).

Tabla 4: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor mínimo)	Umbral
TTdd [ng/mL]	> 67
TEC [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad].	> 1.3
INR	No se debe realizar

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo si el paciente presenta un TTdTTd, TCE o TTPa que no excede el límite superior de la normalidad (LSN) de acuerdo con el intervalo de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato que se deban someter a una intervención quirúrgica o procedimientos invasivos presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato.

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para realizar intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. El aclaramiento de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede alargarse (ver sección 5.2). Esto debe tenerse en cuenta antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar a determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se requiera una rápida reversión del efecto anticoagulante, se dispone del agente reversor específico (idarucizumab) del dabigatrán, para pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

La terapia de reversión del dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con dabigatrán etexilato puede reiniciarse 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía/intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención quirúrgica debe retrasarse, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede retrasarse, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato al menos 24 horas antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o en cirugías mayores en las que pueda ser necesaria una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatrán etexilato 2- 4 días antes de la cirugía.

La Tabla 5 resume las normas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 5: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Función renal (ACr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender el dabigatrán etexilato antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 días antes	1- 2 días antes
≥ 30- < 50	~ 18	4 días antes	2- 3 días antes (> 48 horas)

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos en pacientes pediátricos.

Función renal (TFGe en mL/min/1,73 m²)	Suspender el dabigatrán antes de una cirugía programada
> 80	24 horas antes
50- 80	2 días antes
< 50	Estos pacientes no han sido estudiados (ver sección 4.3).

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes para detectar signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

El dabigatrán etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular los pacientes con disminución de la función renal (ver también tabla 3), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con alto riesgo de mortalidad quirúrgica y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos.

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en estos pacientes son limitados, por lo que deben tratarse con precaución.

Cirugía de fractura de cadera

No existen datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

En los principales ensayos clínicos, se excluyó a los pacientes con enzimas hepáticas elevadas > 2 LSN. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes, por lo que no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que se espere que tenga algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P produzca una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y debe evitarse (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el dabigatrán etexilato, no se recomiendan

en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados de síndrome antifosfolípido. En particular, en los pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con cáncer activo (TEV pediátrico)

Se dispone de datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, por ejemplo pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción puede verse afectada, debe considerarse el uso de un anticoagulante con una vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con transportadores

El dabigatrán etexilato es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que la administración concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 7) produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (búsqueda de signos de sangrado o anemia) cuando se coadministra dabigatrán con inhibidores potentes de la gp-P. Puede ser necesario reducir la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 7: Interacciones con transportadores.

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} totales del dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron al mismo tiempo, los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} de dabigatrán aumentaron unas 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras la administración de dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	En base a los resultados <i>in vitro</i> , cabe esperar un efecto similar al del ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	Se ha demostrado que el uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas de los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumenta la exposición al dabigatrán y puede aumentar el riesgo de hemorragia.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> , el tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibitor sobre la gp-P similar al observado con el itraconazol y la ciclosporina. El dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everólimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P.
<i>Precauciones en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	

Verapamil	<p>Cuando dabigatrán etexilato (150 mg) se administró simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC del dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la toma de dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ aproximadamente 2,8 veces y del AUC de aproximadamente 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la $C_{máx}$ aproximadamente 1,9 veces y del AUC de aproximadamente 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la $C_{máx}$ de aproximadamente 1,6 veces y del AUC aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa cuando el verapamilo se administró 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ de aproximadamente 1,1 veces y del AUC de aproximadamente 1,2 veces). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y de su metabolito activo DEA se mantuvieron esencialmente inalterados. El AUC y la $C_{máx}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta la larga vida media de la amiodarona, la posibilidad de una interacción durante semanas tras la interrupción de la amiodarona (véanse los apartados 4.2 y 4.4).</p>
Quinidina	<p>La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1 000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ del dabigatrán se incrementaron de media de 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (ver las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Cuando se administró claritromicina (500 mg dos veces al día) junto con dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, se observó un aumento del AUC de aproximadamente 1,19 veces y de la $C_{máx}$ de aproximadamente 1,15</p>

Ticagrelor	<p>Cuando una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato se administró simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples 90 mg dos veces al día de ticagrelor, el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con el dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento de $AUC_{\tau,ss}$ y $C_{m\acute{a}x,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta administración escalonada es la recomendada para el inicio de ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>La administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{m\acute{a}x,ss}$ ajustados de dabigatrán en 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	El posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P, pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando se el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
P. ej., rifampicina, Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepina o fenitoína	<p>Se espera que la administración concomitante provoque una disminución de las concentraciones de dabigatrán.</p> <p>La dosificación previa del inductor de la sonda rifampicina en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y un 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, causando una exposición de dabigatrán cercana a la de referencia el séptimo día tras el cese del tratamiento con rifampicina. No se observó ningún aumento adicional de la biodisponibilidad después de otros 7 días.</p>
<u>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</u>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
P. ej., ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa	Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.
<u>Sustrato de la gp-P</u>	
Digoxina	En un ensayo realizado con 24 sujetos sanos, al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición al dabigatrán.

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilizan concomitantemente con dabigatrán etexilato: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de la heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3) y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Tabla 8: Interacciones con anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios.

AINE	Se ha demostrado que los AINE administrados para la analgesia a corto plazo no se asocian con aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran junto con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en un ensayo clínico de fase III que comparaba dabigatrán con warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY), los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no produjo una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con con clopidogrel en monoterapia. Además, el $AUC\tau_{ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel permanecieron esencialmente inalterados al comparar el tratamiento combinado y los respectivos mono-tratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC\tau_{ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron aproximadamente un 30- 40 % (ver sección 4.4) .
ASA	La administración conjunta de AAS y 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia del 12 % al 18 % y 24 % con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como la enoxaparina y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días con 40 mg de enoxaparina s.c. una vez al día, 24 horas después de la última dosis de enoxaparina, la exposición al dabigatrán fue ligeramente inferior a la observada tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con pretratamiento de enoxaparina, en comparación con la observada tras el tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto se debe al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera clínicamente relevante. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento de enoxaparina.

Otras interacciones

Tabla 9: Otras interacciones.

<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)</i>	
ISRS, IRSN	Los ISRS y los IRSN aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento de un ensayo clínico de fase III que compara el dabigatrán con la warfarina para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (RE-LY).
<i>Sustancias que influyen en el pH gástrico</i>	

Pantoprazol	Al administrar dabigatrán etexilato conjuntamente con pantoprazol, se observó una disminución del AUC del dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con dabigatrán etexilato en ensayos clínicos, y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato.
Ranitidina	La administración de ranitidina junto con dabigatrán etexilato no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción del dabigatrán.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y el dabigatrán

El dabigatrán etexilato y dabigatrán no se metabolizan por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas humanas del citocromo P450. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con el dabigatrán.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Dabigatrán etexilato no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos del efecto de dabigatrán en el lactante durante el periodo de lactancia. El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos.

En estudios con animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento de la pérdida preimplantacional a 70 mg/kg (lo que representa un nivel de exposición plasmática 5 veces superior en comparación con los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces superior al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embrionofetal, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las madres (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en ensayos clínicos globales en aproximadamente 64 000 pacientes; de los cuales aproximadamente 35 000 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En estudios de prevención de TEV controlados activamente, 6 684 pacientes fueron tratados con 150 mg o 220 mg diarios de dabigatrán etexilato.

Los episodios notificados con mayor frecuencia son episodios de sangrado, que se producen en aproximadamente el 14 % de los pacientes; la frecuencia de sangrados mayores (incluidas las hemorragias en el lugar de la herida) es inferior al 2 %.

Aunque su frecuencia es poco frecuente en los ensayos clínicos, pueden producirse episodios de sangrado mayor o graves que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o producir la muerte.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 10 muestra las reacciones adversas clasificadas por Clases de Órganos del Sistema (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 10: Reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos / Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de la hemoglobina	Frecuente
Anemia	Pocofrecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Neutropenia	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Erupción	Rara
Prurito	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Rara
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente
Hemorragia	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Poco frecuente
Hemoptisis	Rara
Trastornos gastrointestinales	

Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo la úlcera esofágica	Rara
Gastroesofagitis	Rara
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara
Dolor abdominal	Rara
Dispepsia	Rara
Disfagia	Rara
Trastornos hepato biliares	
Función hepática anómala/ Prueba de función hepática anómala	Frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco frecuente
Alopecia	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en la zona del catéter	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara
Lesiones traumáticas , intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hematoma posintervención	Poco frecuente
Hemorragia posintervención	Poco frecuente
Secreción posintervención	Poco frecuente
Secreción de la herida	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de la incisión	Rara
Anemia postoperatoria	Rara
Procedimientos quirúrgicos y médicos	
Drenaje de heridas	Rara
Drenaje posintervención	Rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones hemorrágicas

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o extensión de la hemorragia y/o anemia. En los estudios clínicos se observaron con mayor frecuencia hemorragias de las mucosas (por ejemplo, gastrointestinales, genitourinarias) durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Así pues, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito son útiles para detectar

hemorragias ocultas. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal moderada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia o con inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas tales como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía relacionada con anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente que está recibiendo tratamiento anticoagulante. Para pacientes adultos, se dispone de un agente reversible específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de hemorragia incontrolable (ver sección 4.9).

La tabla 11 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento en la indicación prevención primaria del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla en los dos ensayos clínicos principales, en relación a la dosis.

Tabla 11: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa hemorragia.

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1 866(100.0)	1 825(100.0)	1 848(100.0)
Sangrados mayores	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Cualquier sangrado	258(13.8)	251(13.8)	247(13.4)

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado muy raramente agranulocitosis y neutropenia durante el uso posterior a la aprobación de dabigatrán etexilato. Dado que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación se estimó en 7 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la agranulocitosis y en 5 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la neutropenia.

Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, 328 pacientes pediátricos fueron tratados con dabigatrán etexilato. Los pacientes recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

En general, se espera que el perfil de seguridad en niños sea el mismo que en adultos.

En total, el 26% de los pacientes pediátricos tratados con dabigatrán etexilato para el TEV y para la prevención del TEV recurrente experimentaron reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 12 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios en el tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Están clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 12: Reacciones adversas.

	Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos / Término preferido.	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de la hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Neutropenia	Poco frecuente
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Angioedema	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuente
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hematoma	Frecuente
Hemorragia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Dolor abdominal	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Frecuencia no conocida
Gastroesofagitis	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Disfagia	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala/ Prueba de función hepática anómala	Frecuencia no conocida
Incremento de la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco frecuente
Alopecia	Frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Frecuencia no conocida
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Frecuencia no conocida
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Frecuencia no conocida

Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III en la indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1%) presentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5%) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9%) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de los episodios hemorrágicos fue en general, mayor en el grupo de mayor edad (entre 12 y < 18 años: 28,6%) que en los grupos de menor edad (desde el nacimiento hasta < 2 años: 23,3%; entre 2 y < 12 años: 16,2%). Los episodios de sangrado mayor o graves, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, poner en peligro la vida o incluso causar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.8 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver las secciones 4.4 y 5.1). Una prueba cuantitativa de TTdd calibrada y cuantitativa o mediciones repetitivas del TTdd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán determinados niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, por ejemplo, diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento con dabigatrán etexilato e investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe aplicar un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se requiere una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de factores de coagulación (activados o no activados) o de factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de concentrados de factores de coagulación sugeridos. Debe tenerse precaución al interpretar estas pruebas. También debe considerarse la administración de concentrados de plaquetas en los casos en que exista trombocitopenia o se hayan utilizado antiagregantes plaquetarios de acción prolongada. Todo tratamiento sintomático debe administrarse a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no presenta ninguna actividad farmacológica. Tras su administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible, y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina durante la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vivo* y *ex vivo* en animales han demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras su administración intravenosa y del etexilato de dabigatrán tras su administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado de efecto anticoagulante. El dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTdd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que puede compararse con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba de TTdd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, debe considerarse una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, TCE o TTPa.

El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque los valores elevados del TTPa deben interpretarse con precaución, un valor alto del TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia, es decir, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de dabigatrán en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TTPa, determinado en el valle (para los límites de TTPa ver la sección 4.4, tabla 4) se asocia a un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán, fue de 70,8 ng/mL, con un rango de 35,2- 162 ng/mL (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (es decir, 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), fue de media de 22,0 ng/mL, con un rango de 13,0- 35,7 ng/mL ((rango entre los percentiles 25 y 75).

En un estudio específico realizado exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30- 50 mL/min) tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato QD (una vez al día), la media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, medida al final del intervalo de dosificación, fue de media 47,5 ng/mL, con un rango de 29,6- 72,2 ng/mL (ango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/mL, determinado en el valle (20- 28 horas después de la dosis anterior) (ver las secciones 4.4 y 4.9),
- el percentil 90 del PPTPa en el valle (20- 28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que correspondería a 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se determinó en pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

No se han observado diferencias étnicas clínicamente relevantes entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos de la profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor programada (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastia de cadera) recibieron 75 mg o 110 mg de dabigatrán etexilato en las 1- 4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 mg o 220 mg una vez al día habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después diariamente.

En el ensayo RE-MODEL (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6- 10 días y en el estudio RE-NOVATE (artroplastia de cadera), durante 28- 35 días. Se trató a un total de 2 076 pacientes (rodilla) y 3 494 (cadera), respectivamente.

La combinación de TEV total (incluida la embolia pulmonar [EP], la trombosis venosa profunda [TVP] proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración en ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluidas la EP y la TVP proximal, ya sea sintomática o asintomática, detectada mediante venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con la TEV constituyeron una variable de valoración secundaria y se considera de mejor relevancia clínica.

Los resultados de ambos ensayos demostraron que el efecto antitrombótico de 220 mg y 150 mg de dabigatrán etexilato fue estadísticamente no inferior al de la enoxaparina sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y la mortalidad relacionada con TEV para la dosis de 150 mg fue ligeramente peor que la de enoxaparina (tabla 13). Se observaron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en la que la estimación puntual de TEV mayor fue ligeramente mejor que la de enoxaparina (tabla 13).

Los estudios clínicos se han realizado en una población de pacientes con una edad media > 65 años.

En los ensayos clínicos de fase 3 no se apreciaron diferencias en los datos de eficacia y seguridad entre hombres y mujeres.

En la población de pacientes estudiada de RE-MODEL y RE-NOVATE (5 539 pacientes tratados), los pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51 %), diabetes (9 %) y enfermedad arterial coronaria (9 %); el 20 % tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos del dabigatrán en la prevención del TEV o sobre las tasas de hemorragia.

Los datos para el criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 13.

Los datos relativos a los criterios de valoración TEV total y mortalidad por cualquier causa se muestran en la tabla 14.

Los datos relativos a los criterios de valoración de las hemorragias mayores se muestran en la tabla 15 más adelante.

Tabla 13: Análisis del TEV mayor y la mortalidad relacionada con el TEV durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE.

Ensayo	Dabigatrán etexilato	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.78	1.09	
IC 95	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.73	1.08	
IC 95	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tabla 14: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL.

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)

Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.9	1.28	
IC 95	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Relación de riesgo respecto a enoxaparina	0.97	1.07	
IC 95	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tabla 15: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE.

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg	Dabigatrán etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1 146	1 163	1 154
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	6	7	6
Número de episodios de sangrado mayores N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Estudios clínicos para la prevención de tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardiacas

Un ensayo clínico de fase II estudió el dabigatrán etexilato y la warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardiacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomática/asintomática de las prótesis valvulares) y más episodios hemorrágicos con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente postoperados, los sangrados mayores se manifestaron predominantemente como derrames pericárdicos hemorrágicos, específicamente en pacientes que empezaron a tomar dabigatrán etexilato de forma temprana (es decir, el día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Estudios clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplasia mayor

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dabigatrán etexilato en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de episodios tromboembólicos para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a artroplasia total de cadera o de rodilla programada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se llevó a cabo para demostrar la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en

comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como un estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos se asignaron aleatoriamente según un esquema 2:1 a una formulación adecuada a la edad (cápsulas, gránulos recubiertos o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas a la edad y el peso) o al tratamiento habitual compuesto por heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años). La variable principal fue una variable combinada de pacientes con resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de mortalidad relacionada con TEV. Los criterios de exclusión fueron meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos.

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8%) del grupo de dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2%) del grupo de tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. En general, también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos por edad, sexo, región y presencia de determinados factores de riesgo. Para los 3 estratos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que alcanzaron la variable principal de eficacia en los grupos de dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1%) y 7/13 (53,8%) para los pacientes desde el nacimiento hasta < 2 años, 21/43 (48,8%) y 12/21 (57,1%) para los pacientes de entre 2 y < 12 años, y 47/112 (42,0%) y 19/56 (33,9%) para los pacientes de entre 12 y < 18 años.

Se notificaron episodios de sangrado mayor en 4 pacientes (2,3%) del grupo de dabigatrán etexilato y en 2 pacientes (2,2%) del grupo de tratamiento habitual. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de angrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6%) del grupo de dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4%) del grupo de tratamiento habitual presentaron alguna hemorragia, la mayoría de ellas clasificadas como menores. El criterio de valoración combinado de hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante (durante el tratamiento) se notificó en 6 (3,4%) pacientes del grupo de etexilato de dabigatrán y en 3 (3,3%) pacientes del grupo de tratamiento habitual.

Se llevó a cabo un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requirieron anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmada (durante al menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación apropiada para su edad (cápsulas, gránulos recubiertos o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio, 162 de ellos en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4%) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron hemorragias confirmadas por adjudicación durante el periodo de tratamiento en 48 pacientes (22,5%) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4%) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4%), se notificó una hemorragia NMCR confirmada por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el periodo de tratamiento, 3 pacientes (1,4%) desarrollaron un síndrome posttrombótico (SPT) o sufrieron un empeoramiento del SPT en los primeros 12 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se convierte rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La reacción metabólica predominante es la escisión del profármaco dabigatrán etexilato mediante hidrólisis catalizada por esterasas hasta el principio activo dabigatrán. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue de aproximadamente el 6,5%.

Tras la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un rápido aumento de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ en las 0,5 y 2,0 horas siguientes a la administración.

Absorción

Un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, 1- 3 horas después de una intervención quirúrgica, demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo suave sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración en el periodo postoperatorio debido a factores coadyuvantes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientes de la formulación del medicamento oral.

Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar un 75 % tras una dosis única y un 37 % en estado estacionario en comparación con la formulación en cápsulas de referencia cuando los gránulos se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Por lo tanto, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar un aumento involuntario de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34- 35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60- 70 L superó el volumen de agua corporal total, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

Biotransformación

Se estudió el metabolismo y la excreción de dabigatrán tras una dosis intravenosa única de dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radiactividad derivada del dabigatrán se eliminó principalmente por la orina (85 %). La excreción fecal representó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radiactividad total osciló entre el 88- y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga formando acilglucurónidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucurónido, cada uno de los cuales representa menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min correspondiente a la tasa de filtración glomerular.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron un descenso biexponencial con una vida media terminal media de 11 horas en sujetos sanos de edad avanzada. Tras múltiples dosis se observó una vida media terminal de unas 12- 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Como se muestra en la tabla 16, la vida media se prolonga si la función renal está alterada,.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios adultos con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min) que en aquellos sin insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (ACr 10- 30 mL/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más prolongada que las observadas en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 16: Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con función renal

Tasa de filtración glomerular (ACr,) [mL/min]	Media geométrica (CV geométrico%; rango) vida media [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0- 21,6)
> 50- ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7- 34,1)
> 30- ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3- 23,0)
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6- 35,0)

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (en concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15- 30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9%), medida inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis, y a una media geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6%), medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 mL/min, una duración de cuatro horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350- 390 mL/min. El resultado fue una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada por diálisis es proporcional al flujo sanguíneo hasta un flujo sanguíneo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I con sujetos de edad avanzada mostraron un incremento de entre el 40 y el 60 % del AUC y de más del 25 % en la C_{máx} en comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición a dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos entre 65 y 75 años (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 20 % inferiores en pacientes adultos con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50- 100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos se encontraban en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras (ver las secciones 4.2 y 4.4). Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes adultos < 50 kg.

Sexo

La exposición al principio activo en los estudios de prevención primaria de TEV fue aproximadamente de un 40 % a un 50 % mayor en mujeres y no se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Origen étnico

No se observaron diferencias interétnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica del dabigatrán.

Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP / EP. Según el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/mL, 63,0 ng/mL y 99,1 ng/mL en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y < 2- años, de entre 2 y < 12 años y entre 12 y < 18 años de edad, respectivamente.

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Esto ha sido confirmado por estudios *in vivo* con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se debieron al efecto farmacodinámico magnificado del dabigatrán.

Se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes), se observó una disminución del peso corporal del feto y de su viabilidad, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció con episodios de sangrado a exposiciones similares, a las que se observaron hemorragias en animales adultos. Tanto en ratas adultas como juveniles, se considera que la mortalidad está relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación.

Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad, ni

ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

En estudios toxicológicos durante toda la vida en ratas y ratones, no se observó evidencia de potencial tumorigénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

El dabigatrán, la fracción activa del mesilato de etexilato de dabigatrán, es persistente en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulosa
Hipromelosa
Talco

Cubierta de la cápsula

Carragenina
Cloruro de potasio
Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ampolla

No almacenar a más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla

Blíster OPA-Alu-PVC/Alu que contiene 10, 30 ó 60 cápsulas duras.

OPA-Alu-PVC/Alu blísteres perforados de dosis unitarias que contienen 10 x 1, 30 x 1 y 60 x 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1769/001

EU/1/23/1769/002

EU/1/23/1769/003

EU/1/23/1769/004

EU/1/23/1769/005

EU/1/23/1769/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Febrero 2024

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu><, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (en forma de mesilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul claro y el cuerpo opaco de color azul claro, de Tamaño 1 (aprox. 19 x 7 mm), conteniendo pellets de color entre blanquecino y amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo, como ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; insuficiencia cardiaca (clase de la NYHA \geq II); diabetes mellitus; hipertensión.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la recidiva TVP y EP en adultos.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el momento en que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menores de 18 años de edad.

Para las formas de dosificación adecuadas a la edad, véase la sección 4.2.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y pacientes pediátricos mayores de 8 años que sean capaces de tragar las cápsulas enteras.

Existen en el mercado otras formas farmacéuticas adaptadas a la edad, para el tratamiento de niños menores de 8 años:

- Los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.
- El polvo y disolvente para solución oral sólo deben utilizarse en niños menores de 1 año.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de una formulación en función del peso y la edad del niño.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato y la duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis y duración del tratamiento para la prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica.

	Inicio del tratamiento el día de la intervención quirúrgica 1- 4 horas después de la finalización de la intervención	Inicio de la dosis de mantenimiento el primer día después de la la intervención	Duración de la dosis de mantenimiento
Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada	una única cápsula de 110 mg de dabigatrán etexilato	220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg	10 días
Pacientes tras una artroplastia de cadera programada			28- 35 días
<i>Reduccion posológica recomendada</i>			
Pacientes con insuficiencia renal moderada deterioro (aclaramiento de creatinina (ACr) 30- 50 mL/min)	una única cápsula individual de 75 mg de dabigatrán etexilato	150 mg de dabigatrán etexilato una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 75 mg	10 días (artroplasia de rodilla) o 28- 35 días (artroplasia de cadera)
Los pacientes que reciben concomitantemente verapamilo*, amiodarona, quinidina			
Pacientes de 75 años de edad o más			

*Para pacientes con insuficiencia renal moderada tratados concomitantemente con verapamilo, véase Poblaciones especiales.

Para ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato

En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

El método que debe utilizarse para estimar la función renal (ACr en mL/min) es el método de

Cockcroft-Gault.

Dosis olvidada

Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente.

No debe tomarse una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con Dabigatrán etexilato no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio de tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales al dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral y comenzar a administrar dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min), se recomienda una reducción de la dosis (ver la tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

Uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores leves a moderados de la glicoproteína P (gp-P), es decir, amiodarona, quinidina o verapamilo.

La dosis debe reducirse como se indica en la tabla 1 (ver también las secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, el dabigatrán etexilato y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con verapamilo, debe considerarse una reducción de la dosis de dabigatrán etexilato a 75 mg diarios (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Para pacientes de edad avanzada > 75 años, se recomienda una reducción de la dosis (ver tabla 1 anterior y las secciones 4.4 y 5.1).

Peso

En pacientes con un peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de la dosis no es

necesario (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla programada no es relevante.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

	Recomendación posológica
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de dabigatrán etexilato en una cápsula de 150 mg dos veces al día
Tratamiento de la TVP y de la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)	300 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días.
<u>Reducción recomendada de la dosis</u>	
Pacientes de edad \geq 80 años	dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
<i>Se debe considerar la reducción de dosis</i>	
Pacientes entre 75- 80 años	Debe seleccionarse una dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o 220 mg en función de una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia.
Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min)	
Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico	
Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia	

Para TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

En caso de no tolerabilidad al dabigatrán etexilato, debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico para que les cambie a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y la embolia sistémica asociados a la fibrilación auricular o para TVP/EP.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato

En todos los pacientes y especialmente en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr) para excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver secciones las 4.3, 4.4 y 5.2).
- También debe evaluarse la función renal cuando se sospeche una disminución de la misma (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

Requisitos adicionales en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y en pacientes mayores de 75 años de edad:

- Durante el tratamiento con dabigatrán etexilato, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o con mayor frecuencia según sea necesario en determinadas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante de determinados medicamentos).

El método que debe utilizarse para estimar la función renal (ACr en mL/min) es el método de Cockcroft-Gault.

Duración del uso

La duración del uso de dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	Duración del uso
Prevención del ictus en fibrilación auricular	La terapia debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración de la terapia debe individualizarse tras una cuidadosa evaluación de la beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La terapia de corta duración (al menos 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (por ejemplo, cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP o EP idiopáticas.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas anteriores a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

No debe tomarse una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

El tratamiento con dabigatrán etexilato no debe interrumpirse sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presenta síntomas gastrointestinales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Debe interrumpirse el anticoagulante parenteral y comenzar a administrar dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamientos continuos (por ejemplo, Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con dabigatrán etexilato a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK debe ajustarse en función de la ACr de la siguiente forma:

- $ACr \geq 50$ mL/min, el AVK debe iniciarse 3 días antes de interrumpir el dabigatrán etexilato.
- $ACr \geq 30$ - < 50 mL/min, los AVK deben iniciarse 2 días antes de interrumpir dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto de los AVK únicamente después de que se haya suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores de INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto como el INR sea $< 2,0$.

Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden seguir tomando dabigatrán etexilato mientras se les practica la cardioversión.

Ablación con catéter para fibrilación auricular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

No se dispone de datos sobre el tratamiento con 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con stent pueden ser tratados con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios una vez conseguida la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Para las modificaciones de dosis en esta población, véase la tabla 2 anterior.

Pacientes con riesgo de hemorragia

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia (véanse las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben ser sometidos a una estrecha monitorización clínica (búsqueda de signos de hemorragia o anemia). El ajuste de la dosis debe decidirse a discreción del médico, tras evaluar el beneficio potencial y el riesgo para un paciente individual (ver tabla 2 anterior). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifica una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con alto riesgo de

hemorragia, se recomienda una dosis reducida de 220 mg tomada como una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando se produzca una hemorragia clínicamente relevante, deberá interrumpirse el tratamiento.

En sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, puede considerarse una reducción de la dosis debido al elevado riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor (ver tabla 2 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50- ≤ 80 mL/min). Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min) la dosis recomendada de etexilato de dabigatrán es también de 300 mg tomados como una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, para pacientes con alto riesgo de hemorragia, debe considerarse una reducción de la dosis de dabigatrán etexilato a 220 mg en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). Se recomienda una estrecha vigilancia clínica en pacientes con insuficiencia renal.

Uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores leves a moderados de la glicoproteína P (gp-P), es decir, amiodarona, quinidina o verapamilo.

No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante de amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Se recomiendan reducciones de dosis para pacientes que reciben verapamilo concomitantemente (ver tabla 2 anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, dabigatrán etexilato y verapamilo deben tomarse a la vez.

Peso

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con un peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica asociados a FANV no es relevante.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

Para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos, el tratamiento debe iniciarse tras el tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para la prevención del TEV recurrente, el tratamiento debe iniciarse tras el tratamiento previo.

El dabigatrán etexilato en cápsulas se debe tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato cápsulas se basa en el peso y la edad del paciente, como se muestra en la tabla 4. La dosis debe ajustarse en función del peso y la edad a durante el tratamiento.

Para las combinaciones de peso y edad que no figuran en la tabla de dosificación no se puede hacer

ninguna recomendación posológica.

Tabla 4: Dosis diaria única y total de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) por peso en kilogramos (kg) y edad en años del paciente.

Combinaciones de peso y edad		Dosis única en mg	Dosis total diaria en mg
Peso en kg	Edad en años		
11 a < 13	8 a < 9	75	150
13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300
26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg
o cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg: una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o
una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg

220 mg: dos cápsulas de 110 mg

185 mg: una cápsula de 75 mg más una de 110 mg

150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, debe calcularse la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para la evaluación de la creatinina debe comprobarse con el laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con TFGe < 50 mL/min/1,73m² está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFGe ≥ 50 mL/min/1,73m² deben ser tratados con la dosis según la tabla 4.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal puede disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación administración conjunta con determinados medicamentos, etc.).

Duración del uso

La duración del tratamiento se debe individualizar en función de la evaluación beneficio/riesgo.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas anteriores a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

Nunca debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con etexilato de dabigatrán no debe interrumpirse sin recomendación médica. Debe indicarse a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes de la hora a la que correspondería la siguiente dosis del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (p. ej. Heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con etexilato de dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Los pacientes deben iniciar el AVK 3 días antes de interrumpir el dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto del AVK únicamente después de haber suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores del INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto el INR sea < 2,0.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos
- TFGe < 50 mL/min/1,73m² en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, medular u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas.², cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o arterial o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.5).
- Insuficiencia o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto en la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación de dosis fija glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe utilizarse con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afecten a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragia potencialmente mortales o no controladas, cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, se dispone del agente reversor específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son la sangre entera fresca o el plasma fresco congelado, concentrados de factor de coagulación (activado o no activado), el factor VIIa recombinante o los concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En estudios clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) graves. Se observó un aumento de riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (véase también la tabla 5) son la medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo

La tabla 5 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 5: Factores que pueden aumentar el riesgo hemorrágico.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<u>Principales:</u> <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30- 50 mL/min ACr)• Inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.3 y 4.5)• Medicación concomitante con Inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p.ej. amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <u>Secundarios:</u> <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (< 50 kg) en pacientes adultos
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel• AINE• ISRS o IRSN• Otros medicamentos que pueden alterar la hemostasia

Enfermedades / procedimientos con riesgos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico
--	--

Se dispone de datos limitados en pacientes adultos < 50 kg (ver sección 5.2).

El uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P no se ha estudiado en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

Precauciones y gestión del riesgo hemorrágico

Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, véase también la sección 4.9.

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, ISRS e IRSN, ver sección 4.5), que aumentan significativamente el riesgo de hemorragia grave requiere una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. Dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio supera los riesgos de hemorragia.

Se dispone de datos clínicos limitados para pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluyendo pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio esperado supera los riesgos hemorrágicos.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (véase la tabla 5 mas arriba). Debe tenerse especial precaución cuando dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y particularmente en la aparición de hemorragias, sobre todo en pacientes con disminución de la función renal (ver sección 4.5).

Se recomienda una supervisión minuciosa para detectar signos de hemorragia en pacientes tratados concomitantemente con AINEs (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (ver también sección 4.3).

Si se presentan hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento, investigarse el origen de la hemorragia y considerar el uso del agente específico de reversión (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado gastrointestinal. En caso de pacientes pediátricos deben seguirse las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

Parámetros analíticos de la coagulación

Aunque, en general este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación relacionada con dabigatrán puede ser útil para detectar una exposición excesivamente alta a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

El tiempo de trombina diluida (TTDd), el tiempo de coagulación de la ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados deben interpretarse con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1).

La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes tratados con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de INR.

En la Tabla 6 se muestran los umbrales de las pruebas de coagulación en valores en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Tabla 6: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia.

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención primaria de TEV en cirugía ortopédica	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/mL]	> 67	> 200
TEC [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad].	> 1.3	> 2
INR	No debe realizarse	No debe realizarse

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

El uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo puede considerarse si el paciente presenta un TTdTTd, ECT o TTPa que no supere el límite superior de la normalidad (ULN) según el rango de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato que se deban someter a una intervención quirúrgica o a procedimientos invasivos presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato.

Los pacientes pueden seguir recibiendo dabigatrán etexilato mientras están siendo sometidos a una cardioversión. No se dispone de datos para el tratamiento con 110 mg dos veces al día de etexilato de dabigatrán en pacientes sometidos a ablación con catéter para fibrilación auricular (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para realizar intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. La eliminación de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta (ver sección 5.2). Esto debe tenerse en cuenta antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar a determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante, se dispone del agente reversor específico (idarucizumab) del dabigatrán para pacientes adultos. La eficacia y seguridad de idarucizumab no se han establecido en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

La terapia de reversión del dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con dabigatrán etexilato puede reiniciarse 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía/intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención quirúrgica debe retrasarse, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede retrasarse, puede aumentar el riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatran etexilato al menos 24 horas antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o cirugías mayores en las que pueda ser necesaria una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatrán etexilato 2- 4 días antes de la cirugía.

La Tabla 7 resume las normas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 7: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Función renal (ACr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatrán etexilato debe suspenderse antes de la cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥	~	2 días antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~	2- 3 días antes	1- 2 días antes
≥ 30- < 50	~	4 días antes	2- 3 días antes (> 48 horas)

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos.

Función renal (TFGe en mL/min/1,73m ²)	Suspender dabigatrán antes de una cirugía programada
> 80	24 horas antes
50- 80	2 días antes
< 50	Estos pacientes no han sido estudiados (ver sección 4.3).

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos

Deben transcurrir 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes para detectar signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

El dabigatrán etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica lo antes posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, especialmente los pacientes con función renal reducida (ver también tabla 5), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con alto riesgo de mortalidad quirúrgica y con factores de riesgo intrínsecos de eventos tromboembólicos.

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en estos pacientes son limitados, por lo que deben tratarse con precaución.

Cirugía de fractura de cadera

No existen datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento.

Insuficiencia hepática

En los principales ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con enzimas hepáticas elevadas > 2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia de tratamiento para esta subpoblación de pacientes, por lo que no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Está contraindicado el deterioro hepático o la enfermedad hepática que se espere que tenga algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P produzca una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, por lo que debe evitarse (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el etexilato de dabigatrán, no se recomiendan en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados de síndrome antifosfolípido. En particular, en los pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos antibeta2glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, véase la sección 5.1) la tasa global de IM fue de 0,82, 0,81 y 0,64 % / año para dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán del 29 % y del 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el riesgo absoluto más alto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % y pacientes con disfunción renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en los pacientes que tomaban concomitantemente AAS más clopidogrel o clopidogrel solo.

En los tres estudios activos controlados de fase III sobre TVP/EP, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en los que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el estudio a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p=0,022$).

En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, la tasa de IM fue del 0,1% en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y del 0,2% en los que recibieron placebo.

Pacientes con cáncer activo (TVP/EP, TEV pediátrico)

No se han establecido la eficacia y la seguridad para pacientes con TVP/EP con cáncer activo. Existen datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, por ejemplo pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción pueda estar afectada, debe considerarse el uso de un anticoagulante con vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre transportadores

Dabigatrán etexilato es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que la administración concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 9) produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (búsqueda de signos de hemorragia o anemia) cuando se coadministra dabigatrán con inhibidores potentes de la gp-P. Puede ser necesario reducir la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 9: Interacciones de los transportadores.

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} totales de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día.
Dronedarona	Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron al mismo tiempo, los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} de dabigatrán aumentaron unas 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras la administración de dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente unas 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg.
Itraconazol, ciclosporina	En base a los resultados <i>in vitro</i> , cabe esperar un efecto similar al del ketoconazol.
Glecaprevir / pibrentasvir	El uso concomitante de dabigatrán etexilato con la asociación en dosis fijas del Se ha demostrado que los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumentan la exposición de dabigatrán y pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> el tacrolimus tiene un nivel similar de efecto inhibidor sobre la gp-P como la observada con itraconazol y ciclosporina. EL dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, existen datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores fuertes de la gp-P.

<i>Precauciones en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Cuando dabigatrán etexilato (150 mg) se administró simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de la administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la ingesta de etexilato de dabigatrán (aumento de la $C_{máx}$ en aproximadamente 2,8 veces y del AUC en aproximadamente 1,5 veces). 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la $C_{máx}$ en aproximadamente 1,9 veces y del AUC en aproximadamente 1,5 veces). 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en aproximadamente 1,6 veces y AUC aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa cuando el verapamilo se administró 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ en 1,1 veces aproximadamente y del AUC en 1,1 veces aproximadamente). 1,2 veces). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y de su metabolito activo DEA se mantuvieron esencialmente inalterados. El AUC y la $C_{máx}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta la larga vida media de la amiodarona, la puede existir un potencial de interacción durante semanas tras la interrupción de la amiodarona (véanse los apartados 4.2 y 4.4).</p>
Quinidina	<p>La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2nd hora hasta una dosis total de 1 000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC$_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán aumentaron una media de 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (véanse las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Cuando se administró claritromicina (500 mg dos veces al día) junto con dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, aumento del AUC en aproximadamente 1,19 veces y del C_{max} en aproximadamente 1,15 veces.</p>

Ticagrelor	<p>Cuando se coadministró una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples 90 mg dos veces al día de ticagrelor., el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de etexilato de dabigatrán (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y de la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el etexilato de dabigatrán administrado solo. Esta administración escalonada es la recomendada para el inicio de ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>Administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentaron el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ ajustados de dabigatrán 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	<p>El posaconazol también inhibe la gp-P en cierta medida, pero no se ha estudiado clínicamente.</p> <p>Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.</p>
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
<p>Por ejemplo, rifampicina, Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína</p>	<p>Se espera que la administración concomitante provoque una disminución de las concentraciones de dabigatrán.</p> <p>Dosificación previa del inductor de la sonda rifampicina a una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y un 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, causando una exposición de dabigatrán cercana a la de referencia el séptimo día tras el cese del tratamiento con rifampicina. No se observó ningún aumento adicional de la biodisponibilidad después de otros 7 días.</p>
<u>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</u>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
<p>Por ejemplo, ritonavir y sus combinaciones con otros</p>	<p>Afectan a la gp-P (ya sea como inhibidor o como inductor). No se han estudiado y por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.</p>
<u>Sustrato de la gp-P</u>	
Digoxina	<p>En un ensayo realizado con 24 sujetos sanos, al coadministrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios en la exposición a la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.</p>

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilizan concomitantemente con dabigatrán etexilato: anticoagulantes como

heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de la heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3), y medicamentos antiagregantes plaquetarios como los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos recogidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta las tasas de hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina en aproximadamente 2,5 veces, principalmente en relación con situaciones al cambiar de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente las tasas de hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina (ver sección 4.4).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial central desobstruido o durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Tabla 10: Interacciones con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

AINE	Se ha demostrado que los AINE administrados para la analgesia a corto plazo no están asociados con aumentaron el riesgo de hemorragia cuando se administraron junto con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no produjo una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con la monoterapia con clopidogrel. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las medidas de coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel permanecieron esencialmente inalterados al comparar el tratamiento combinado y los respectivos mono-tratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron aproximadamente un 30- 40 % (ver sección 4.4) .
AAS	La coadministración de AAS y 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar la riesgo de cualquier hemorragia del 12 % al 18 % y 24 % con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	El uso concomitante de HBPM, como la enoxaparina y el dabigatrán etexilato no ha se ha investigado específicamente. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de una vez al día 40 mg de enoxaparina s.c., 24 horas después de la última dosis de enoxaparina la exposición al dabigatrán fue ligeramente inferior a la que se produjo tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) sola. Se observó una mayor actividad anti-Fxa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con pretratamiento de enoxaparina en comparación con la observada tras tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto se debe al efecto de arrastre del tratamiento con enoxaparina y no es clínicamente relevante. Otras pruebas anticoagulantes relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente con el tratamiento previo de enoxaparina.

Otras interacciones

Tabla 11: Otras interacciones.

<u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</u>	
ISRS, IRSN	Los ISRS y los IRSN aumentaron el riesgo de hemorragia en RE-LY en todos los grupos de tratamiento.
<u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con pantoprazol, se observó una disminución del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se coadministraron con dabigatrán etexilato en estudios clínicos, y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato.
Ranitidina	La administración de ranitidina junto con dabigatrán etexilato no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán

El dabigatrán etexilato y dabigatrán no se metabolizan por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas humanas del citocromo P450. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con el dabigatrán.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato .

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Dabigatrán etexilato no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos del efecto de dabigatrán sobre los lactantes durante la lactancia. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos.

En estudios con animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento de la pérdida preimplantacional a 70 mg/kg (lo que representa un

nivel de exposición plasmática 5 veces superior en comparación con los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. A dosis tóxicas para las madres (que representan un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces superior al de los pacientes), se observó en ratas y conejos una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las madres (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en estudios clínicos globales en aproximadamente 64 000 pacientes;

de los cuales aproximadamente 35 000 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En total, alrededor del 9 % de los pacientes tratados para cirugía programada de cadera o rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días), el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo de hasta 3 años), el 14 % de los pacientes tratados por TVP/EP y el 15 % de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los episodios notificados con más frecuencia son hemorragias que se producen en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla, el 16,6 % en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y la embolia sistémica, y en el 14,4 % de los pacientes adultos tratados por TVP/EP. Además, se produjeron hemorragias en el 19,4 % de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP REMEDY (pacientes adultos) y en el 10,5 % de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP RESONATE (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas en las tres indicaciones no son comparables y los eventos hemorrágicos se distribuyen en varias Clases de Órganos del Sistema (SOC), en las tablas 13- 17 se ofrece una descripción resumida de las hemorragias graves y eventuales desglosadas por indicación.

Aunque su frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse hemorragias importantes o graves que, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, poner en peligro la vida o incluso causar la muerte.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 12 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos post-comercialización en las indicaciones prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, prevención de ictus tromboembólico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Se clasifican bajo los encabezados de Clase de Órgano del Sistema (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 12: Reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos / Término preferente.	Frecuencia		
	Prevención primaria de TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de la hemoglobina	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Rara	Poco	Rara
Disminución del hematocrito	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no
Neutropenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Erupción	Rara	Poco frecuente	Poco
Prurito	Rara	Poco frecuente	Poco
Reacción anafiláctica	Rara	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no	Frecuencia no	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia intracraneal	Rara	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares			
Hematoma	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Hemorragia	Rara	Poco frecuente	Poco
Hemorragia de la herida	Poco frecuente	-	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Rara	Poco frecuente	Poco
Trastornos gastrointestinales			
Gastrointestinal hemorragia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Rara	Frecuente	Poco
Diarrea	Poco frecuente	Frecuente	Poco
Dispepsia	Rara	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Poco frecuente	Frecuente	Poco
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Úlcera gastrointestinal, incluida la úlcera esofágica	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Rara	Poco frecuente	Poco
Reflujo gastroesofágico enfermedad	Rara	Poco frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco
Disfagia	Rara	Poco frecuente	Rara

Trastornos hepatobiliares			
Función hepática anómala/ Prueba de función hepática anómala	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alanina aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente	Uncrommon
Aspartato aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas	Poco frecuente	Rara	Poco
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Rara	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Hemorragia cutánea	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuencia no	Frecuencia no	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemartrosis	Poco frecuente	Rara	Poco
Trastornos renales y urinarios			
Genitourológico hemorragia, incluyendo hematuria	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Hemorragia en el punto de inyección	Rara	Rara	Rara
Hemorragia en la zona del catéter	Rara	Rara	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara	-	
Lesiones traumáticas , intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hemorragia traumática	Poco frecuente	Rara	Poco
Hemorragia en el lugar de la incisión	Rara	Rara	Rara
Hematoma postintervención	Poco frecuente	-	-
Hemorragia postintervención	Poco frecuente	-	
Anemia postoperatoria	Rara	-	-
Secreción postintervención	Poco frecuente	-	-
Secreción de la herida	Poco frecuente	-	-
Procedimientos médicos y quirúrgicos			
Drenaje de heridas	Rara	-	-
Drenaje posprocedimiento	Rara	-	.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de sangrado

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o extensión de la hemorragia y/o anemia. En los estudios clínicos se observaron con mayor frecuencia hemorragias de las mucosas (por ejemplo, gastrointestinales, genitourinarias) durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Así pues, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito son útiles para detectar hemorragias ocultas. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal moderada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia o con inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las

complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y *shock* inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato complicaciones hemorrágicas conocidas, como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía relacionada con anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de hemorragia al evaluar la afección en cualquier paciente anticoagulado. Para pacientes adultos, se dispone de un agente reversible específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de hemorragia incontrolable (ver sección 4.9).

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La tabla 13 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa hemorragia durante el periodo de tratamiento en la prevención de TEV en los dos estudios clínicos pivotaes, según la dosis.

Tabla 13: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado.

	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratada	1 866 (100.0)	1 825 (100.0)	1 848 (100.0)
Hemorragia grave	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Cualquier hemorragia	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo

La tabla 14 muestra los acontecimientos hemorrágicos desglosados en hemorragias graves y hemorragias de cualquier tipo en el estudio pivotal que evalúa la prevención del ictus tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 14: Eventos hemorrágicos en un estudio de prevención del ictus tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Hemorragia grave	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Hemorragia intracraneal	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Hemorragia digestiva	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Hemorragia mortal	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Hemorragia leve	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Cualquier hemorragia	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos asignados al azar a 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de hemorragias graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 0,81 [$p=0,0027$]). Los sujetos aleatorizados a 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragias digestivas graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 1,48 [$p=0,0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico de dabigatrán con respecto a la prevención del ictus y la embolia sistémica y la disminución del riesgo de HIC en comparación con warfarina se preserva en todos los subgrupos

individuales, por ejemplo, insuficiencia renal, edad, uso concomitante de medicamentos como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que determinados subgrupos de pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia grave cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado con dabigatrán se debe al sangrado GI, que suele observarse en los primeros 3-6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la TVP y la EP y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos (tratamiento de la TVP/EP)

La tabla 15 muestra los eventos hemorrágicos en los estudios pivotaes agrupados RE-COVER y RE-COVER II que probaron el tratamiento de la TVP y la EP. En los estudios agrupados, los criterios de valoración primarios de seguridad de hemorragia grave, hemorragia grave o clínicamente relevante y cualquier hemorragia fueron significativamente inferiores a los de warfarina a un nivel alfa nominal del 5 %.

Tabla 15: Eventos hemorrágicos en los estudios RE-COVER y RE-COVER II en los que se probó el tratamiento de la TVP y la EP.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces diario	Warfarina	Razón de riesgo frente a warfarina (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes incluidos en el análisis de seguridad	2 456	2 462	
Episodios de sangrado mayor	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Sangrado Intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Sangrado GI mayor	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)
Sangrado potencialmente mortal	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Cualquier sangrado	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Cualquier sangrado GI	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Los episodios de sangrado para ambos tratamientos se cuentan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina, excepto las ocurridas durante el periodo de solapamiento entre el tratamiento con warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 16 muestra los eventos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-MEDY que probaba la prevención de la TVP y la EP. Algunos episodios hemorrágicos (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente inferiores a un nivel alfa nominal del 5% en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con los que recibieron warfarina.

Tabla 16: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY de prevención de TVP y EP.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Razón de riesgo frente a warfarina (Intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	1 430	1 426	

Episodios de sangrado mayor	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Sangrado intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	No calculable*.
Sangrado GI mayor	4 (0.3%)	8 (0.5%)	No calculable*.
Sangrado potencialmente mortal	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	No calculable*.
Episodios de sangrado mayor /sangrados clínicamente relevantes	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Cualquier sangrado	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Cualquier sangrado GI	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

* El cociente de riesgos instantáneos no se puede estimar dado que no hay ningún episodio en ninguna cohorte/tratamiento.

La tabla 17 muestra los acontecimientos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y la EP. La tasa de la combinación de ESM/ESCR y la tasa de cualquier hemorragia fue significativamente inferior a un nivel alfa nominal del 5 % en los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 17: Eventos hemorrágicos en el estudio RE-SONATE de prevención de TVP y EP.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Razón de riesgo frente a placebo (intervalo)
Pacientes tratados	68	65	
Episodios de sangrado mayor	2 (0.3 %)	0	No calculable*
Sangrado intracraneal	0	0	No calculable*
Sangrado GI mayor	2 (0.3%)	0	No calculable*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No calculable*
Episodios de sangrado mayor /Sangrados clínicamente relevantes	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Cualquier sangrado	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Cualquier sangrado GI	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*El cociente de riesgos instantáneos no se puede estimar dado que no hubo ningún episodio en ningún tratamiento.

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado muy raramente agranulocitosis y neutropenia durante el uso posterior a la aprobación de dabigatrán etexilato. Dado que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación se estimó en 7 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la agranulocitosis y en 5 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la neutropenia.

Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, 328 pacientes pediátricos fueron tratados con dabigatrán etexilato. Los pacientes recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

En general, se prevé que el perfil de seguridad en niños sea el mismo que en adultos.

En total, el 26% de los pacientes pediátricos tratados con dabigatrán etexilato para la TEV y para la prevención del TEV recurrente experimentaron reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 18 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios en el tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Se clasifican por sistema de clasificación de órganos (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 18: Reacciones adversas.

	Frecuencia
Sistema de clasificación de órganos / Término preferente.	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de la hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Neutropenia	Poco frecuente
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco frecuente
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Angioedema	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuente
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos vasculares	
Hematoma	Frecuente
Hemorragia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Dolor abdominal	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida

Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Frecuencia no conocida
Gastroesofagitis	Poco
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Disfagia	Poco
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anormal/ Hígado función Prueba anormal	Frecuencia no conocida
Aumento de la alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco
Alopecia	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluida la hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Frecuencia no conocida
Hemorragia en la zona del catéter	Frecuencia no conocida
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de la incisión	Frecuencia no conocida

Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III con indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1%) presentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5%) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9%) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de episodios de sangrado fue en general mayor en el grupo de mayor edad (12 a < 18 años: 28,6%) que en los grupos de menor edad (nacimiento a < 2 años: 23,3%; 2 a < 12 años: 16,2%). Las hemorragias graves o graves, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso causar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver las secciones 4.4 y 5.1). Una prueba cuantitativa de TTd calibrada y cuantitativa o

mediciones repetitivas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, por ejemplo, diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán puede dializarse; la experiencia clínica para demostrar la utilidad de este enfoque en estudios clínicos es limitada (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento con dabigatrán etexilato e investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, como la hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se requiera una rápida reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o el Factor VIIa recombinante. Existen cierta evidencia experimental que apoyan el papel de estos medicamentos en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de concentrados de factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en los casos en que exista trombocitopenia o se hayan utilizado antiagregantes plaquetarios de acción prolongada. Todo tratamiento sintomático debe administrarse según el criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no presenta ninguna actividad farmacológica. Tras su administración oral, el etexilato de dabigatrán se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible, y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina durante la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Efectos farmacodinámicos

Estudios *in vivo* y *ex vivo* en animales han demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán tras su administración intravenosa y del etexilato de dabigatrán tras su administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado de efecto anticoagulante. El dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que puede compararse con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba de TTd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, debe considerarse una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, TCE o TTPa.

La TCE puede proporcionar una medida directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

La prueba TTPa está ampliamente disponible y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación conseguida con dabigatrán. Sin embargo, la prueba TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque los valores elevados de TTPa deben interpretarse con precaución, un valor elevado de TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas mediciones de actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia, es decir, superar el percentil 90 de los niveles valle de dabigatrán o un ensayo de coagulación como el TTPa medido en valle (para los umbrales de TTPa véase la sección 4.4, tabla 6) se considera asociado con un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención primaria del TEV en cirugía ortopédica

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70,8 ng/ml, con un rango de 35,2-162 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán) fue de media 22,0 ng/ml, con un rango de 13,0-35,7 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En un estudio específico realizado exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30- 50 mL/min) tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato QD (una vez al día), la media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, medida al final del intervalo de dosificación, fue de media 47,5 ng/ml, con un rango de 29,6-72,2 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

En pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán fue de 67 ng/mL, determinado en el valle (20- 28 horas después de la última toma) (ver sección 4.4 y 4.9),
- el percentil 90 del TTPa en el valle (20- 28 horas después de la última toma) fue de 51 segundos, lo que supondría 1,3 veces el límite superior de la normalidad.

El TCE no se midió en pacientes tratados para la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla con 220 mg de dabigatrán etexilato una vez al día.

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al

día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y la embolia sistémica con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinado en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de aproximadamente 200 ng/mL,
- un TCE en el punto más bajo (10- 16 horas después de la dosis anterior), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad se refiere al percentil 90th observado de prolongación del TEC de 103 segundos,
- un índice TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (prolongación del TTPa de unos 80 segundos), en el punto máximo (10- 16 horas después de la dosis anterior) refleja el percentil 90th de las observaciones.

Tratamiento de la TVP y la EP, y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP recurrentes en adultos (TVP/EP)

En pacientes tratados para la TVP y la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, la media geométrica de la concentración valle de dabigatrán, determinada durante las 10-16 horas después de la dosis, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de 59,7 ng/ml, con un rango de 38,6-94,5 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). Para el tratamiento de la TVP y de la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinadas en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de unos 146 ng/ml,
- un TCE en el valle(10- 16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces en comparación con el valor basal se refiere al percentil 90 observado de prolongación del TCE de 74 segundos,
- el percentil 90 del TTPa en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de 62 segundos, lo que sería 1,8 veces en comparación con el valor basal.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la PE.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

No se observaron diferencias étnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Ensayos clínicos de profilaxis del TEV tras una artroplastia mayor

En 2 grandes ensayos aleatorizados, de grupos paralelos, de doble ciego y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor programada (un ensayo en artroplastias de rodilla y otro en artroplastias de cadera) recibieron 75 mg o 110 mg de dabigatrán etexilato en las 1- 4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después de 150 mg o 220 mg una vez al día, una vez asegurada la hemostasia, o enoxaparina 40 mg el día anterior a la cirugía y después diariamente. En el estudio RE-MODEL (prótesis de rodilla) el tratamiento duró 6- 10 días y en el estudio RE-NOVATE (prótesis de cadera) 28- 35 días. Se trató a un total de 2.076 pacientes (rodilla) y 3.494 (cadera) respectivamente.

La combinación de TEV total (incluyendo embolia pulmonar [EP] y trombosis venosa profunda proximal y distal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad por cualquier causa constituyeron la variable principal de valoración de ambos ensayos. La combinación de TEV mayor (incluyendo EP y trombosis venosa profunda proximal, ya sea sintomática o asintomática detectada por venografía rutinaria) y mortalidad relacionada con la TEV constituyó un criterio de valoración secundario y se considera de mejor relevancia clínica. Los resultados de ambos estudios mostraron que el efecto antitrombótico de 220 mg y 150 mg de dabigatrán etexilato fue estadísticamente no inferior al de la enoxaparina en la TEV total y la mortalidad por cualquier causa. La estimación puntual de la incidencia de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV para la dosis de 150 mg fue ligeramente peor que la de enoxaparina (tabla 19). Se observaron mejores resultados con la dosis de 220 mg, en la que la estimación puntual de TEV grave fue ligeramente mejor que la de enoxaparina (tabla 19).

Los estudios clínicos se han realizado en una población de pacientes con una edad media > 65 años.

En los estudios clínicos de fase 3 no se observaron diferencias en los datos de eficacia y seguridad entre hombres y mujeres.

En la población de pacientes estudiada de RE-MODEL y RE-NOVATE (5.539 pacientes tratados), los

pacientes padecían, de forma concomitante, hipertensión (51 %), diabetes (9 %) y enfermedad arterial coronaria (9 %); el 20 % tenía antecedentes de insuficiencia venosa. Ninguna de estas enfermedades influyó en los efectos del dabigatrán en la prevención del TEV o sobre las tasas de sangrado.

Los datos para el criterio de valoración de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV fueron homogéneos en relación a la variable principal de eficacia y se muestran en la tabla 19.

Los datos relativos para los criterios de valoración de TEV total y mortalidad por todas las causas se muestran en la tabla 20.

Los datos de los criterios de valoración de hemorragia mayores se muestran en la tabla 21.

Tabla 19: Análisis del TEV mayor y de la mortalidad relacionada con la TEV durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE.

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Relación de riesgo con respecto a la enoxaparina	0.78	1.09	
IC 95%	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla)			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Relación de riesgo respecto a la enoxaparina	0.73	1.08	
IC 95%	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Tabla 20: Análisis del TEV total y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-NOVATE y RE-MODEL

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
N	880	874	897
Incidencias (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Relación de riesgo con respecto a la enoxaparina	0.9	1.28	
IC 95%	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (rodilla)			
N	503	526	512
Incidencias (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Relación de riesgo respecto a la enoxaparina	0.97	1.07	
IC 95%	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Tabla 21: Episodios de sangrado mayores por tratamiento en los ensayos individuales RE-MODEL y RE-NOVATE

Ensayo	Dabigatrán etexilato 220 mg una vez al día	Dabigatrán etexilato 150 mg una vez al día	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera)			
Pacientes tratados N	1 146	1 163	1 154
Número de episodios de sangrado mayores N (%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (rodilla)			
Pacientes tratados N	67	70	69
Número de MBE N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato proceden del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y de grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular con riesgo moderado a alto de ictus y embolia sistémica. El objetivo primario de este estudio era determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración compuesto de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una edad media de 71,5 años y una índice CHADS2 medio de 2,1. La población de pacientes fue de un 64 % de hombres, un 70 % caucásicos y un 16 % asiáticos.

Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio de tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2- 3) fue del 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y sangrado, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con la warfarina. Las índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a las de la warfarina. Las tasas de infarto de miocardio aumentaron ligeramente con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día en comparación con warfarina (hazard ratio 1,29; p=0,0929 y hazard ratio 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para el dabigatrán en comparación con la warfarina disminuyeron.

Los cuadros 22- 24 muestran los detalles de los resultados clave en la población global:

Tabla 22: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Ictus y/o embolia sistémica			
Incidencias (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)

Cociente de riesgos instantáneos sobre la warfarina (IC 95 %)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
Valor de probabilidad para la superioridad	p=0.2721	p=0.0001	

% se refiere a la tasa anual de sucesos

Tabla 23: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
valor de probabilidad	0.355 3	0.000 1	
Embolia sistémica			
Incidencias (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
valor de probabilidad	0.309 9	0.158 2	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
valor de probabilidad	0.313 8	0.035 1	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
valor de probabilidad	0.000 1	< 0.0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 24: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Mortalidad por cualquier causas			
Incidencias (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
valor de probabilidad	0.1308	0.0517	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
valor de probabilidad	0.2081	0.0430	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 25-26 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y embolia sistémica, no se identificaron subgrupos (p. ej., edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

Tabla 25: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos

Punto final	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día frente a warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día frente a warfarina
Edad (años)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ y < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
ACr(mL/min)		
30 ≤ y < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ y < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Para el sangrado mayor, el criterio principal de valoración de la seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación

con

warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥ 75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice

CHADS2.

Tabla 26: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para sangrados mayores por subgrupos

Punto final	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día frente a	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día frente a
Edad (años)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
$65 \leq y < 75$	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
ACr(mL/min)		
$30 \leq y < 50$	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
$50 \leq y < 80$	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
Uso de	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Uso de clopidogrel	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Extensión multicéntrica a largo plazo del tratamiento con dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular que completaron el estudio RE-LY)

El estudio de extensión RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional sobre la seguridad de una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilato asignada en el estudio RE-LY. Los pacientes eran elegibles para el estudio RELY-ABLE si no habían interrumpido permanentemente el medicamento del estudio en el momento de su última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos siguieron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilato doble ciego asignada aleatoriamente en el estudio RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (seguimiento medio total RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, que representaban el 49 % de los pacientes asignados originalmente al azar para recibir dabigatrán etexilato en RE-LY y el 86 % de los pacientes considerados idóneos para RELY-ABLE.

Durante los 2,5 años adicionales de tratamiento en RELY-ABLE, con una exposición máxima de más de 6 años (exposición total en RELY + RELY-ABLE), se confirmó el perfil de seguridad a largo plazo de dabigatrán etexilato para ambas dosis de prueba 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. No se observaron datos de seguridad nuevos.

Las tasas de acontecimientos clínicos, incluidas las hemorragias graves y otras hemorragias, coincidieron con las observadas en RE-LY.

Datos de estudios observacionales

Un estudio observacional (GLORIA-AF) se recopiló de forma prospectiva (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con FANV recién diagnosticada tratados con dabigatrán etexilato en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (el 55 % tratado con 150 mg dos veces al día, el 43 % tratado con 110 mg dos veces al día y el 2 % tratado con 75 mg dos veces al día). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. La puntuación media del índice CHADS2 y de la escala HAS-BLED fue de 1,9 y 1,2, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente. Se notificó hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia gastrointestinal en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente.

Además, en un estudio observacional (Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164) en más de 134.000 pacientes de edad avanzada con FANV en Estados Unidos (que proporcionó más de

37.500 años-paciente de tiempo de seguimiento del tratamiento), el dabigatrán etexilato (84 % de los pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de los pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos 0,80, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67-0,96), hemorragia intracraneal (cociente de riesgos instantáneos 0,34, IC 0,26-0,46) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos 0,86, IC 0,77-0,96) y a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (cociente de riesgos instantáneos 1,28, IC 1,14-1,44) en comparación con la warfarina. No se observaron diferencias en cuanto al sangrado mayor (cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC 0,88-1,07).

Estas observaciones en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad y eficacia establecido para dabigatrán etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

Pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular

Se llevó a cabo un estudio (fase IIIb) prospectivo, aleatorizado, abierto con variable ciega (PROBE) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y12) frente al tratamiento triple con Warfarina (ajustada a un INR de 2,0 a 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS en 2.725 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular (RE-DUAL PCI). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día o tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada de fuera de los Estados Unidos (≥ 80 años de edad para todos los países; ≥ 70 años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante. para evaluar la terapia dual con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg bid) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista P2Y12) frente a la terapia triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0- 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS. La triple terapia con warfarina (ajustada a un INR de 2,0- 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS se llevó a cabo en 2 725 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de stent (ICP RE-DUAL). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg bid en doble terapia, dabigatrán etexilato 150 mg bid en doble terapia o warfarina en triple terapia. Los pacientes de edad avanzada fuera de Estados Unidos (≥ 80 años en todos los países, ≥ 70 años en Japón) fueron asignados aleatoriamente al grupo de dabigatrán etexilato 110 mg en terapia dual o al grupo de warfarina en terapia triple. El criterio de valoración primario fue una combinación de hemorragias graves según la definición de la ISTH o una hemorragia no grave clínicamente relevante.

La incidencia de la variable principal fue del 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente al 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,52; IC del 95 %: 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p < 0,0001$ para superioridad) y del 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente al 25,7 % (196 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con Warfarina correspondiente (CRI de 0,72; IC del 95 %: 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p = 0,002$ para superioridad). Como parte del análisis descriptivo, se observaron menos episodios de sangrado mayor en la puntuación del riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento triple con warfarina: 14 episodios (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 37 episodios (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,37; IC del 95 %: 0,20, 0,68; $p = 0,002$) y 16 episodios (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 30 episodios (3,9 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,51; IC del 95 %: 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron menores tasas de sangrado intracraneal que el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente: 3 episodios (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 10

episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,30; IC del 95 %: 0,08, 1,07; p = 0,06) y 1 episodio (0,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 8 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,12; IC del 95 %: 0,02, 0,98; p = 0,047). La incidencia de la variable combinada de eficacia de muerte, episodios tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolia sistémica) o revascularización no planificada en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato juntos fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % frente al 13,4 %, respectivamente; CRI de 1,04; IC del 95 %: 0,84, 1,29; p = 0,0047 para no inferioridad). No se observaron diferencias estadísticas en los componentes individuales de las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el grupo de tratamiento triple con warfarina.

Este estudio demostró que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de sangrado frente al tratamiento triple con warfarina, con no inferioridad para el combinado de episodios tromboembólicos, en los pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular.

Tratamiento de la TVP y la EP en adultos (tratamiento TVP/EP)

Se ha investigado la eficacia y la seguridad en dos estudios replicados, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos: RE-COVER y RE-COVER II. Estos estudios compararon dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (objetivo de INR 2,0- 3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo primario de estos estudios era determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5 153 pacientes y se trató a 5 107.

La duración del tratamiento con una dosis fija de dabigatrán fue de 174,0 días sin monitorización de la coagulación. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue del 60,6 %.

Los ensayos demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día no era inferior al tratamiento con warfarina (margen de no inferioridad para RE-COVER y RE-COVER II: 3,6 para la diferencia de riesgo y 2,75 para el cociente de riesgos instantáneos).

Tabla 27: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warf arina
Pacientes tratados	2 553	2
TEV sintomático recurrente y muerte relacionada con TEV	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95 %)	1.09 (0.77, 1.54)	
Variables de eficacia secundarias		

TEV sintomático recurrente y todas las muertes relacionadas	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	3.52, 5.13	3.34, 4.91
TVP sintomática	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1.29, 2.35	1.09, 2.08
EP sintomática	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Muertes relacionadas con la TEV	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Muertes por cualquier causa	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prevención de la TVP y la EP en adultos (prevención de TVP/EP)

Se realizaron dos estudios aleatorizados, de grupos paralelos y doble ciego en pacientes tratados previamente con terapia anticoagulante. RE-MEDY, el estudio controlado con warfarina, reclutó a pacientes ya tratados durante 3 a 12 meses con necesidad de tratamiento anticoagulante adicional y RESONATE, el estudio controlado con placebo, incluyó a pacientes ya tratados durante 6 a 18 meses con inhibidores de la vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY era comparar la seguridad y eficacia del dabigatrán etexilato oral (150 mg bid) con la warfarina (objetivo INR 2,0- 3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP y/o EP sintomáticas recurrentes. Se aleatorizó a un total de 2 866 pacientes y se trató a 2 856 pacientes. La duración del tratamiento con etexilato de dabigatrán osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). En los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (INR 2,0- 3,0) fue del 64,9%.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no inferior a la warfarina (margen de no inferioridad: 2,85 para el cociente de riesgos instantáneos y 2,8 para la diferencia de riesgos).

Tabla 28: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-MEDY

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	1 430	1 426
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95%)	1.44 (0.78, 2.64)	
margen de no inferioridad	2.85	
Pacientes con un episodio a los 18 meses	22	17

Riesgo acumulado a 18 meses (%)	1.7	1.4
Diferencia de riesgo frente a warfarina (%)	0.4	
Intervalo de confianza del 95% margen de no inferioridad variables de eficacia secundarias	2.8	
TEV sintomático recurrente y todas las muertes relacionadas	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)
Intervalo de confianza del 95%	2.12, 3.95	1.77, 3.48
TVP sintomática	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.69, 1.90	0.49, 1.55
EP sintomática	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Muertes relacionadas con TEV	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Muertes por cualquier causa	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.69, 1.90	0.80, 2.07

El objetivo del estudio RE-SONATE era evaluar la superioridad de dabigatrán etexilato frente a placebo para la prevención de la TVP sintomática recurrente y/o la EP en pacientes que ya habían completado entre 6 y 18 meses de tratamiento con AVK. El tratamiento deseado era de 6 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitorización.

El estudio RE-SONATE demostró que el dabigatrán etexilato era superior al placebo para la prevención de episodios de TVP sintomática recurrente y/o EP incluyendo muertes inesperadas, con una reducción del riesgo del 5,6 % al 0,4 % (reducción relativa del riesgo del 92 % en base al cociente de riesgos instantáneos) durante el período de tratamiento ($p < 0,0001$). Todos los análisis secundarios y de la sensibilidad de la variable principal y de todas las variables secundarias mostraron superioridad del dabigatrán etexilato frente al placebo.

El estudio incluyó un seguimiento observacional durante 12 meses después de la finalización del tratamiento. Después de la interrupción de la medicación del estudio, el efecto se mantuvo hasta el final del seguimiento, indicando que el efecto del tratamiento inicial de dabigatrán etexilato se mantenía. No se observó ningún efecto de rebote. Al final del seguimiento, los episodios de TEV en pacientes tratados con dabigatrán etexilato fueron de 6,9 % frente a 10,7 % en el grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos 0,61 (IC 95 % 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabla 29: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del periodo postratamiento para el estudio RE-SONATE.

	dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al	Placebo
Pacientes tratados	681	662
TEV sintomático recurrente y muertes relacionadas	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95 %)	0.08 (0.02, 0.25)	

Valor de p para la superioridad	< 0.0001	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y muertes por cualquier causa	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.09, 1.28	3.97, 7.62
TVP sintomática	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.04, 1.06	2.21, 5.17
EP sintomática	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Muertes relacionadas con la TEV	0 (0)	0 (0)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Muertes inexplicadas	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Muertes por cualquier causa	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Estudios clínicos para la prevención de la tromboembolia en pacientes con válvulas cardíacas protésicas

Un ensayo clínico de fase II estudió el dabigatrán etexilato y la warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente postoperados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato de forma temprana (esto es, el día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Estudios clínicos sobre la profilaxis del TEV tras una cirugía mayor de sustitución articular *Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pradaxa en todos los grupos de la población pediátrica para la indicación de prevención primaria del TEV en pacientes que se han sometido a artroplastia total de cadera o de rodilla programada y para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes

con FANV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se llevó a cabo para demostrar la eficacia y la seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas en función de la edad y del peso) o al tratamiento habitual consistente en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años de edad). La variable principal fue una variable combinada de pacientes con resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de mortalidad relacionada con TEV. Los criterios de exclusión incluyeron meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos.

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta <2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y <12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y <18 años.

Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados para 4 pacientes (2,3 %) del grupo del dabigatrán etexilato y para 2 pacientes (2,2 %) del grupo del tratamiento habitual. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4 %) del grupo del tratamiento habitual experimentaron algún episodio de sangrado adjudicado, la mayoría de ellos clasificados como menores. Se notificó la variable combinada de episodio de sangrado mayor (ESM) adjudicado o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) (durante el tratamiento) para 6 (3,4 %) pacientes del grupo del dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante el 78 menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y

9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas constituye la reacción metabólica predominante.

La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue de aproximadamente el 6,5%. Tras la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un rápido aumento de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ en las 0,5 y 2,0 horas siguientes a la administración.

Absorción

Un estudio que evaluó la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, 1- 3 horas después de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática-tiempo suave sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración en el periodo postoperatorio debido a factores coadyuvantes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientes de la formulación del medicamento oral.

Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días siguientes, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato, pero rincrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar un 75% tras una dosis única y un 37% en estado estacionario en comparación con la formulación en cápsulas de referencia cuando los gránulos se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Por lo tanto, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar un aumento involuntario de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34- 35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60- 70 L superó el volumen de agua corporal total, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

Biotransformación

Se estudió el metabolismo y la excreción de dabigatrán tras una dosis intravenosa única de dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radiactividad derivada del dabigatrán se eliminó principalmente por la orina (85 %). La excreción fecal representó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radiactividad total osciló entre el 88- y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga formando acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido, cada uno de los cuales representa menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min correspondiente a la tasa de filtración glomerular.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron un descenso biexponencial con una vida media terminal media de 11 horas en sujetos sanos de edad avanzada. Tras múltiples dosis se observó una vida media terminal de unas 12- 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Como se muestra en la tabla 30, la vida media se prolonga si la función renal está alterada,.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios adultos con insuficiencia renal moderada (TCR entre 30 y 50 ml/min) que en aquellos sin insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (ACr 10- 30 mL/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 30: Semivida del dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con función renal alterada.

Tasa de filtración glomerular (ACr,) [mL/min]	Media geométrica (CV geométrico %; intervalo) vida media [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0- 21,6)
> 50- ≤ 80	15,3 (42,7 %;11,7- 34,1)
> 30- ≤ 50	18,4 (18,5 %;13,3- 23,0)
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6- 35,0)

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media 80 geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramientode dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos con enfermedad renal terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 mL/min, una duración de cuatro horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350- 390 mL/min. El resultado fue una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada por diálisis es proporcional al flujo sanguíneo,

hasta un flujo sanguíneo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

La mediana del ACr en RE-LY fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes del estudio RE-LY tuvieron un ACr > 50- < 80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min) tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre y postadministración de dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ACr ≥ 80 ml/min).

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,3 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50- < 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas preadministración en el estado estacionario de 1,7 veces y 3,4 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

La mediana del ACr en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99,0 ml/min y 99,7 ml/min, respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes tuvieron un ACr > 50- < 80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % tuvieron un ACr entre 30 y 50 ml/min en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento de entre el 40 % y el 60 % del AUC y de más del 25 % de la Cmax en comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición al dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos <65 años, en comparación con sujetos de entre 65 y 75 años (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron aproximadamente un 20 % inferiores en pacientes adultos con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50- 100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos se encontraban en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras (ver secciones 4.2 y 4.4). Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes adultos < 50 kg.

Sexo

La exposición al principio activo en los estudios de prevención primaria del TEV fue entre un 40 % y un 50 % superior en las mujeres, por lo que no se recomienda ajustar la dosis. En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres presentaron concentraciones mínimas y posdosificación un 30 % mayores. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia del dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP/EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y <2 años de edad, entre 2 y <12 años de edad

y entre 12 y <18 años de edad, respectivamente.

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las principales isoenzimas del citocromo P450. Esto ha sido confirmado por estudios *in vivo* con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre este tratamiento y las siguientes sustancias activas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se debieron al efecto farmacodinámico magnificado del dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación. Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes.

En estudios toxicológicos de por vida en ratas y ratones, no se encontraron pruebas de un potencial tumorigénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

El dabigatrán, la fracción activa del dabigatrán etexilato mesilato, es persistente en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Hipromelosa

Cápsula

Índigo carmín (E132)
Cloruro de potasio
Carragenina
Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blister:

No almacenar a más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla

Blíster de OPA-Alu-PVC/Alu que contiene 10, 30, 60 ó 180 cápsulas duras.

Blíster perforado OPA-Alu-PVC/Alu con 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1769/007

EU/1/23/1769/008

EU/1/23/1769/009

EU/1/23/1769/010

EU/1/23/1769/011

EU/1/23/1769/012

EU/1/23/1769/013

EU/1/23/1769/014

EU/1/23/1769/015

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Febrero 2024

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu><, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (como 81 esylatee).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cápsula dura con la tapa opaca de color azul claro y cuerpo opaco de color blanco. De tamaño 0 (aproximadamente 22 mm), , conteniendo pellets de color entre blanquecino y amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo, como ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; insuficiencia cardiaca (clase de la NYHA \geq II); diabetes mellitus; hipertensión.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos

Tratamiento de los episodios tromboembólicos venosos (TEV) y prevención de los TEV recurrentes en pacientes pediátricos desde el momento en que el niño sea capaz de tragar alimentos blandos hasta menos de 18 años de edad.

Para las formas de dosificación adecuadas a la edad, véase la sección 4.2.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y pacientes pediátricos mayores de 8 años que sean capaces tragar las cápsulas enteras.

Existen en el mercado otras formas farmacéuticas adaptadas a la edad, para el tratamiento de niños menores de 8 años:

- Los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.
- El polvo y disolvente para solución oral sólo deben utilizarse en niños menores de 1 año.

Al cambiar entre las formulaciones puede ser necesario modificar la dosis prescrita. Se debe prescribir la dosis indicada en la tabla de posología pertinente de una formulación en función del peso y la edad del niño.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)
Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)

Las dosis recomendadas de dabigatrán etexilato en las indicaciones SPAF, TVP y EP se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis para SPAF, TVP y EP.

	Recomendación de dosis
Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)	300 mg de dabigatrán etexilato en una cápsula de 150 mg dos veces al día
Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)	300 mg de dabigatrán etexilato en una cápsula de 150 mg dos veces al día tras un tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días.
<u>Reducción recomendada de la dosis</u>	
Pacientes 80 años de edad o mayores	dosis diaria de 220 mg de dabigatrán etexilato en una cápsula de 110 mg dos veces al día
Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante	
<u>Se debe considerar la reducción de dosis</u>	
Pacientes entre 75- 80 años	Se debe seleccionar una dosis diaria de dabigatrán etexilato de 300 mg o 220 mg en función de una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia.
Pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min)	
Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico	
Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia	

Para la TVP/EP, la recomendación de utilizar 220 mg de dabigatrán etexilato administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico. Ver más abajo y las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2.

En caso de no tolerabilidad al dabigatrán etexilato, se debe indicar a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico tratante para que les cambie a otras opciones de tratamiento alternativas para la prevención del ictus y la embolia sistémica asociados a la fibrilación auricular o para la TVP/EP.

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con dabigatrán etexilato

En todos los pacientes y especialmente en los de edad avanzada (> 75 años), ya que en este grupo de edad puede ser frecuente la insuficiencia renal:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche una

disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

Requerimientos adicionales en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y en pacientes de más de 75 años de edad:

- Durante el tratamiento con dabigatrán etexilato, se debe evaluar la función renal como mínimo una vez al año o más frecuentemente según se requiera en determinadas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante de determinados medicamentos).

El método que debe utilizarse para estimar la función renal (ACr en mL/min) es el método de Cockcroft-Gault.

Duración del uso

La duración del uso del dabigatrán etexilato en las indicaciones de prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Duración del uso para la prevención del ictus en fibrilación auricular, TVP y EP

Indicación	Duración del uso
Prevención del ictus en fibrilación auricular	La terapia debe continuarse a largo plazo.
TVP/EP	La duración del tratamiento se debe individualizar tras una cuidadosa evaluación de la beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (por ejemplo, cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP o EP idiopáticas.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas antes a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

No debe tomarse una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con Dabigatrán etexilato no debe interrumpirse sin consejo médico. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico tratante si desarrollan síntomas gastrointestinales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio de tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el dabigatrán etexilato 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el

momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej., heparina no fraccionada [HNF] intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con etexilato de dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función de la ACr de la siguiente manera:

- $ACr \geq 50$ mL/min, el AVK debe iniciarse 3 días antes de suspender el dabigatrán etexilato.
- $ACr \geq 30 - < 50$ mL/min, los AVK deben iniciarse 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar a la razón normalizada internacional (INR), la INR reflejará mejor el efecto del AVK sólo después de que se haya suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores de INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK se deben suspender. Dabigatrán etexilato puede administrarse en cuanto el INR sea $< 2,0$.

Cardioversión (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes pueden seguir tomando dabigatrán etexilato mientras están siendo cardiovertidos.

Ablación con catéter para fibrilación auricular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes en tratamiento con 150 mg dos veces al día de dabigatrán etexilato. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (ver sección 5.1).

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular (prevención del ictus en fibrilación auricular)

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que se someten a una ICP con colocación de endoprótesis vascular pueden ser tratados con dabigatrán etexilato en combinación con antiagregantes plaquetarios una vez conseguida la hemostasia (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Para las modificaciones de dosis en esta población, véase la tabla 1 anterior.

Pacientes con riesgo de hemorragia

Los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia (ver secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2) deben someterse a una estrecha monitorización clínica (buscando signos de hemorragia o anemia). Se debe ajustar la dosis, a criterio del médico, tras la evaluación del beneficio y el resgo potenciales para cada paciente a título individual (ver tabla 1 anterior). Una prueba de coagulación (ver sección 4.4) puede ayudar a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia causado por una exposición excesiva a dabigatrán. Cuando se identifica una exposición excesiva a dabigatrán en pacientes con alto riesgo de hemorragia, se recomienda una dosis reducida de 220 mg tomada como una cápsula de 110 mg dos veces al día. Cuando se produzca una hemorragia clínicamente relevante, deberá interrumpirse el tratamiento.

En sujetos con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, puede considerarse una reducción de la dosis debido al elevado riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor (ver tabla 1 anterior y sección 4.4).

Insuficiencia renal

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr < 30$ ml/min)

está contraindicado (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ACr 50- ≤ 80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30- 50 mL/min) la dosis recomendada de etexilato de dabigatrán es también de 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, para pacientes con alto riesgo de sangrado, debe considerarse una reducción de la dosis de dabigatrán etexilato a 220 mg en una cápsula de 110 mg dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), es decir, amiodarona, quinidina o verapamilo.

No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante de amiodarona o quinidina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Se recomiendan reducciones de dosis para pacientes que reciben verapamilo concomitantemente (ver tabla 1 anterior y secciones 4.4 y 4.5). En esta situación, dabigatrán etexilato y verapamilo deben tomarse al mismo tiempo.

Peso

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2), pero se recomienda una estrecha monitorización clínica en pacientes con un peso corporal < 50 kg (ver sección 4.4).

Sexo

El ajuste de dosis no es necesario (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de dabigatrán etexilato en la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y De la embolia sistémica asociados a FANV no es relevante.

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

Para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos, el tratamiento debe iniciarse tras el tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Para la prevención del TEV recurrente, el tratamiento debe iniciarse tras el tratamiento previo.

Las cápsulas de dabigatrán etexilato deben tomarse dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada de dabigatrán etexilato cápsulas se basa en la edad y el peso del paciente, tal como se muestra en la tabla 3. La dosis debe ajustarse en función del peso y la edad durante el tratamiento.

Para las combinaciones de peso y edad que no figuran en la tabla de posología no se puede proporcionar ninguna recomendación posológica.

Tabla 3:Dosis diaria única y total de dabigatrán etexilato en miligramos (mg) por peso en kilogramos (kg) y edad en años del paciente.

Combinaciones peso/edad		Dosis única en mg	Dosis total diaria en mg
Peso en kg	Edad en años		
11 a < 13	8 a < 9	75	150

13 a < 16	8 a < 11	110	220
16 a < 21	8 a < 14	110	220
21 a < 26	8 a < 16	150	300
26 a < 31	8 a < 18	150	300
31 a < 41	8 a < 18	185	370
41 a < 51	8 a < 18	220	440
51 a < 61	8 a < 18	260	520
61 a < 71	8 a < 18	300	600
71 a < 81	8 a < 18	300	600
> 81	10 a < 18	300	600

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg: una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg

220 mg: dos cápsulas de 110 mg

185 mg: una cápsula de 75 mg más una de 110 mg

150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, debe calcularse la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la fórmula de Schwartz (el método utilizado para la evaluación de la creatinina debe comprobarse con el laboratorio local).

El tratamiento con dabigatrán etexilato en pacientes pediátricos con FGe < 50 mL/min/1,73m² está contraindicado (ver sección 4.3).

Los pacientes con una TFGe \geq 50 mL/min/1,73m² deben ser tratados con la dosis según la tabla 3.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal puede disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, administración conjunta con determinados medicamentos, etc.).

Duración del uso

La duración del tratamiento se debe individualizar en función de la evaluación beneficio/riesgo.

Dosis olvidada

Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas anteriores a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada.

Nunca debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Interrupción de dabigatrán etexilato

El tratamiento con etexilato de dabigatrán no debe interrumpirse sin recomendación médica. Debe indicarse a los pacientes o a sus cuidadores que se pongan en contacto con el médico responsable del tratamiento si el paciente presenta síntomas gastrointestinales tales como dispepsia (ver sección 4.8).

Cambio del tratamiento

Tratamiento con dabigatrán etexilato a anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral (ver sección 4.5).

Anticoagulantes parenterales a dabigatrán etexilato:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar el tratamiento con dabigatrán etexilato 0- 2 horas antes de la hora a la que correspondería la siguiente dosis del tratamiento alternativo, o en el momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (p. ej. Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa) (ver sección 4.5).

Tratamiento con etexilato de dabigatrán a antagonistas de la vitamina K (AVK):

Los pacientes deben iniciar el AVK 3 días antes de interrumpir el dabigatrán etexilato.

Dado que el dabigatrán etexilato puede afectar al índice internacional normalizado (INR), el INR reflejará mejor el efecto del AVK únicamente después de haber suspendido el dabigatrán etexilato durante al menos 2 días. Hasta entonces, los valores del INR deben interpretarse con precaución.

AVK a dabigatrán etexilato:

Los AVK se deben suspender. Se puede administrar dabigatrán etexilato tan pronto el INR sea < 2,0.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago.

Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula, ya que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver secciones 5.2 y 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) en pacientes adultos
- TFGe < 50 mL/min/1,73m² en pacientes pediátricos
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se considera un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, medular u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.), excepto en circunstancias específicas.2), cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o arterial o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.5).
- Deterioro hepático o enfermedad hepática que se espera que tenga algún impacto en la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación de dosis fija glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante (ver sección 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo hemorrágico

Dabigatrán etexilato debe utilizarse con precaución en aquellas situaciones en las que existe un riesgo elevado de hemorragia o con el uso concomitante de medicamentos que afecten a la hemostasia por inhibición de la agregación plaquetaria. La hemorragia puede ocurrir en cualquier punto durante el tratamiento. Un descenso inexplicable en la hemoglobina y/o el hematocrito o en la presión arterial debe

conducir a una búsqueda de la zona de sangrado.

Para pacientes adultos en situaciones de hemorragia potencialmente mortales o no controladas, cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, se dispone del agente reversor específico idarucizumab. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán. En pacientes adultos, otras opciones posibles son la sangre entera fresca o el plasma fresco congelado, concentrados de factor de coagulación (activado o no activado), el factor VIIa recombinante o los concentrados de plaquetas (ver también sección 4.9).

En estudios clínicos, el dabigatrán etexilato se asoció a niveles más altos de sangrado gastrointestinal (GI) graves. Se observó un aumento de riesgo en las personas de edad avanzada (≥ 75 años) con la pauta posológica de 150 mg dos veces al día. Otros factores de riesgo (véase también la tabla 5) son la medicación concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico.

Factores de riesgo

La tabla 4 resume los factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Tabla 4: Factores que pueden aumentar el riesgo hemorrágico.

	Factor de riesgo
Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p><u>Principales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada en pacientes adultos (30- 50 mL/min ACr) • Inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.3 y 4.5) • Medicación concomitante con Inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p.ej. amiodarona, verapamilo, quinidina y ticagrelor; ver sección 4.5) <p><u>Secundarios:</u></p> <p>Bajo peso corporal (< 50 kg) en pacientes adultos</p>
Interacciones farmacodinámicas (ver sección 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • AAS y otros inhibidores de la agregación plaquetaria como clopidogrel • AINE • ISRS o IRSN <p>Otros medicamentos que pueden alterar la hemostasia</p>
Enfermedades / procedimientos con riesgos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas • Biopsia reciente, traumatismo mayor • Endocarditis bacteriana <p>Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico</p>

Se dispone de datos limitados en pacientes adultos < 50 kg (ver sección 5.2).

El uso concomitante de dabigatrán etexilato con inhibidores de la gp-P no se ha estudiado en pacientes pediátricos, pero puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5).

Precauciones y gestión del riesgo hemorrágico

Para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, véase también la sección 4.9.

Evaluación beneficio-riesgo

La presencia de lesiones, enfermedades, procedimientos y/o tratamiento farmacológico (como AINE, antiagregantes plaquetarios, ISRS e IRSN, ver sección 4.5), que aumentan significativamente el riesgo de hemorragia grave requiere una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo. Dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio supera los riesgos de hemorragia.

Se dispone de datos clínicos limitados para pacientes pediátricos con factores de riesgo, incluyendo pacientes con meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos (ver sección 5.1). En estos pacientes, el dabigatrán etexilato sólo debe administrarse si el beneficio esperado supera los riesgos hemorrágicos.

Monitorización clínica estrecha

Se recomienda una observación cautelosa en busca de signos de sangrado o anemia durante todo el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo (véase la tabla 5 mas arriba). Debe tenerse especial precaución cuando dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con verapamilo, amiodarona, quinidina o claritromicina (inhibidores de la gp-P) y particularmente en la aparición de hemorragias, sobre todo en pacientes con disminución de la función renal (ver sección 4.5).

Se recomienda una supervisión minuciosa para detectar signos de hemorragia en pacientes tratados concomitantemente con AINEs (ver sección 4.5).

Interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (ver también sección 4.3).

Si se presentan hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento, investigarse el origen de la hemorragia y considerar el uso del agente específico de reversión (idarucizumab) en pacientes adultos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

Uso de inhibidores de la bomba de protones

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para prevenir un sangrado gastrointestinal. En caso de pacientes pediátricos deben seguirse las recomendaciones recogidas en la información local del producto para los inhibidores de la bomba de protones.

Parámetros analíticos de la coagulación

Aunque, en general este medicamento no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación relacionada con dabigatrán puede ser útil para detectar una exposición excesivamente alta a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales.

El tiempo de trombina diluida (TTDd), el tiempo de coagulación de la ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados deben interpretarse con precaución debido a la variabilidad entre pruebas (ver sección 5.1).

La prueba del índice internacional normalizado (INR) es poco fiable en pacientes tratados con dabigatrán etexilato y se han notificado aumentos del INR correspondientes a falsos positivos. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de INR.

En la Tabla 5 se muestran los umbrales de las pruebas de coagulación en valores en el valle para pacientes adultos que pueden asociarse a un mayor riesgo de hemorragia. No se conocen los valores umbrales correspondientes para pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Tabla 5: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle para pacientes adultos que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	Indicación
	Prevención del ictus en fibrilación auricular y TVP/EP
TTd [ng/mL]	> 200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	> 3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad].	> 2
INR	No debe realizarse

Uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

El uso de medicamentos fibrinolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo puede considerarse si el paciente presenta un TTd, ECT o TTPa que no supere el límite superior de la normalidad (ULN) según el rango de referencia local.

Cirugía e intervenciones

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán etexilato que se deban someter a una intervención quirúrgica o a procedimientos invasivos presentan un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de dabigatrán etexilato.

Los pacientes pueden seguir recibiendo dabigatrán etexilato mientras están siendo sometidos a una cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) en pacientes sometidos a ablación con catéter por fibrilación auricular (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento temporalmente para realizar intervenciones y está justificada una monitorización de la anticoagulación. La eliminación de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta (ver sección 5.2). Esto debe tenerse en cuenta antes de cualquier intervención. En estos casos, una prueba de coagulación (ver secciones 4.4 y 5.1) puede ayudar a determinar si la hemostasia continúa estando alterada.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes

Se debe interrumpir, temporalmente el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se requiera una reversión rápida del efecto anticoagulante, se dispone del agente reversor específico (idarucizumab) del dabigatrán para pacientes adultos. La eficacia y seguridad de idarucizumab no se han establecido en pacientes pediátricos. La hemodiálisis puede eliminar el dabigatrán.

La terapia de reversión del dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con dabigatrán etexilato puede reiniciarse 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía/intervenciones subagudas

Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/intervención quirúrgica debe retrasarse, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede retrasarse, puede aumentar el riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Cirugía programada

Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con dabigatran etexilato al menos 24 horas antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con mayor riesgo de hemorragia o cirugías mayores en las que pueda ser necesaria una hemostasia completa, se debe considerar interrumpir el dabigatran etexilato 2- 4 días antes de la cirugía.

La Tabla 6 resume las normas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos.

Tabla 6: Pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes adultos

Función renal (ACr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Dabigatran etexilato debe suspenderse antes de la cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50- < 80	~ 15	2- 3 días antes	1- 2 días antes
≥ 30- < 50	~ 18	4 días antes	2- 3 días antes (> 48 horas)

Las pautas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Reglas de interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para pacientes pediátricos.

Función renal (TFGe en mL/min/1,73m ²)	Suspender dabigatran antes de una cirugía programada
> 80	24 horas antes
50- 80	2 días antes
< 50	Estos pacientes no han sido estudiados (ver sección 4.3).

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos

Deben transcurrir 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatran etexilato. Estos pacientes requieren exploraciones frecuentes para detectar signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Fase postoperatoria

El dabigatran etexilato se debe reanudar lo antes posible después de un procedimiento invasivo o de una intervención quirúrgica lo antes posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, especialmente los pacientes con función renal reducida (ver también tabla 5), deben ser tratados con precaución (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pacientes con alto riesgo de mortalidad quirúrgica y con factores de riesgo intrínsecos de eventos tromboembólicos.

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del dabigatrán etexilato en estos pacientes son limitados, por lo que deben tratarse con precaución.

Deterioro hepático

Se excluyó a los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2 LSN de los principales ensayos clínicos. No se dispone de experiencia de tratamiento para esta subpoblación de pacientes, por lo que no se recomienda el uso de dabigatrán etexilato en esta población. Está contraindicado el deterioro hepático o la enfermedad hepática que se espere que tenga algún impacto en la supervivencia (ver sección 4.3).

Interacción con inductores de gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P produzca una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y debe evitarse (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes con síndrome antifosfolípido

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), incluido el etexilato de dabigatrán, no se recomiendan en pacientes con antecedentes de trombosis diagnosticados de síndrome antifosfolípido. En particular, en los pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta2glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a un aumento de las tasas de episodios trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Infarto de miocardio (IM)

En el estudio de fase III RE-LY (prevención del ictus en fibrilación auricular, véase la sección 5.1) la tasa global de IM fue de 0,82, 0,81 y 0,64 % / año para dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día y warfarina, respectivamente, un aumento numérico del riesgo relativo para dabigatrán del 29 % y del 27 % en comparación con la warfarina. Independientemente del tratamiento, el mayor riesgo absoluto de IM se observó en los siguientes subgrupos, con un riesgo relativo similar: pacientes con IM previo, pacientes ≥ 65 años con diabetes o enfermedad coronaria, pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 40 % y pacientes con disfunción renal moderada. Además, se observó un mayor riesgo de IM en los pacientes que tomaban concomitantemente AAS más clopidogrel o clopidogrel solo.

En los tres estudios activos controlados de fase III sobre TVP/EP, se notificó un índice de IM superior en pacientes que recibieron dabigatrán etexilato que en los que recibieron warfarina: 0,4% frente a 0,2% en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE-COVER II; y 0,8% frente a 0,1% en el estudio a largo plazo RE-MEDY. El aumento fue estadísticamente significativo en este estudio ($p=0,022$).

En el estudio RE-SONATE, que comparó dabigatrán etexilato con placebo, la tasa de IM fue del 0,1% para los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato y del 0,2% para los pacientes que recibieron placebo.

Pacientes con cáncer activo (TVP/EP, TEV pediátrica)

No se han establecido la eficacia y la seguridad para pacientes con TVP/EP con cáncer activo. Existen datos limitados sobre la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos con cáncer activo.

Población pediátrica

Para algunos pacientes pediátricos muy específicos, por ejemplo pacientes con enfermedad del intestino delgado en los que la absorción pueda estar afectada, debe considerarse el uso de un anticoagulante con vía de administración parenteral.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre transportadores

Dabigatrán etexilato es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P. Se espera que la administración concomitante de inhibidores de la gp-P (ver tabla 8) produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (búsqueda de signos de hemorragia o anemia) cuando se coadministra dabigatrán con inhibidores potentes de la gp-P. Puede ser necesario reducir la dosis en combinación con algunos inhibidores de la gp-P (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

Tabla 8: Interacciones de los transportadores.

<u>Inhibidores de la gp-P</u>	
<i>Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3)</i>	
Ketoconazol	El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} totales de dabigatrán en 2,38 veces y 2,35 veces, respectivamente, tras una dosis oral única de 400 mg, y en 2,53 veces y 2,49 veces, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400 mg de
Dronedarona	Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron al mismo tiempo, los valores totales del AUC _{0-∞} y C _{max} de dabigatrán aumentaron unas 2,4 veces y 2,3 veces, respectivamente, tras la administración de dosis múltiples de 400 mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente unas 2,1 veces y 1,9 veces, respectivamente, tras una dosis única de 400 mg..
Itraconazol, Ciclosporina	En base a los resultados <i>in vitro</i> , cabe esperar un efecto similar al del ketoconazol..
Glecaprevir / pibrentasvir	El uso concomitante de dabigatrán etexilato con la combinación a dosis fijas del Se ha demostrado que los inhibidores de la gp-P glecaprevir/pibrentasvir aumentan la exposición de dabigatrán y pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
<u>No se recomienda el uso concomitante</u>	
Tacrolimus	Se ha observado que, <i>in vitro</i> el tacrolimus tiene un nivel similar de efecto inhibidor sobre la gp-P como la observada con itraconazol y ciclosporina. EL dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, existen datos clínicos limitados con otro sustrato de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores fuertes de la gp-P.
<u>Precauciones en caso de uso concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4)</u>	

Verapamil	<p>Cuando dabigatrán etexilato (150 mg) se administró simultáneamente con verapamilo oral, la C_{max} y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de la administración y de la formulación de verapamilo (ver secciones 4.2 y 4.4).</p> <p>La mayor elevación en la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo administrada una hora antes de la ingesta de etexilato de dabigatrán (aumento de la $C_{máx}$ en aproximadamente 2,8 veces y del AUC en aproximadamente 1,5 veces). 2,5 veces). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la $C_{máx}$ en aproximadamente 1,9 veces y del AUC en aproximadamente 1,5 veces). 1,7 veces) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la C_{max} en aproximadamente 1,6 veces y AUC aproximadamente 1,5 veces).</p> <p>No se observó ninguna interacción significativa cuando el verapamilo se administró 2 horas después del dabigatrán etexilato (aumento de la $C_{máx}$ en 1,1 veces aproximadamente y del AUC en 1,1 veces aproximadamente). 1,2 veces). Esto se explica por la absorción completa de dabigatrán después de 2 horas.</p>
Amiodarona	<p>Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y de su metabolito activo DEA se mantuvieron esencialmente inalterados. El AUC y la $C_{máx}$ del dabigatrán aumentaron en aproximadamente 1,6 veces y 1,5 veces, respectivamente. Teniendo en cuenta la larga vida media de la amiodarona, la puede existir un potencial de interacción durante semanas tras la interrupción de la amiodarona (véanse los apartados 4.2 y 4.4).</p>
Quinidina	<p>La quinidina se administró en dosis de 200 mg cada 2nd hora hasta una dosis total de 1 000 mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC$_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán aumentaron una media de 1,53 veces y 1,56 veces, respectivamente, con quinidina concomitante (véanse las secciones 4.2 y 4.4).</p>
Claritromicina	<p>Cuando se administró claritromicina (500 mg dos veces al día) junto con dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, aumento del AUC en aproximadamente 1,19 veces y del C_{max} en aproximadamente 1,15 veces.</p>

Ticagrelor	<p>Cuando se coadministró una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el AUC y la $C_{máx}$ de dabigatrán aumentaron 1,73 veces y 1,95 veces, respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples 90 mg dos veces al día de ticagrelor., el aumento de la exposición al dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces para la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente.</p> <p>La administración concomitante de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor y 110 mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán en 1,49 veces y 1,65 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor 2 horas después de 110 mg de etexilato de dabigatrán (en estado estacionario), el aumento del $AUC_{\tau,ss}$ y de la $C_{máx,ss}$ de dabigatrán se redujo a 1,27 veces y 1,23 veces, respectivamente, en comparación con el etexilato de dabigatrán administrado solo. Esta administración escalonada es la recomendada para el inicio de ticagrelor con una dosis de carga.</p> <p>Administración concomitante de 90 mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110 mg de dabigatrán etexilato aumentaron el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{máx,ss}$ ajustados de dabigatrán 1,26 veces y 1,29 veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.</p>
Posaconazol	<p>El posaconazol también inhibe la gp-P en cierta medida, pero no se ha estudiado clínicamente.</p> <p>Se debe tener precaución cuando el dabigatrán etexilato se administra simultáneamente con posaconazol.</p>
<u>Inductores de la gp-P</u>	
<i>Debe evitarse el uso concomitante.</i>	
<p>Por ejemplo, rifampicina, Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina o fenitoína</p>	<p>Se espera que la administración concomitante provoque una disminución de las concentraciones de dabigatrán.</p> <p>Dosificación previa del inductor de la sonda rifampicina a una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó el pico total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5 % y un 67 %, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, causando una exposición de dabigatrán cercana a la de referencia el séptimo día tras el cese del tratamiento con rifampicina. No se observó ningún aumento adicional de la biodisponibilidad después de otros 7 días.</p>
<u>Inhibidores de la proteasa como ritonavir</u>	
<i>No se recomienda el uso concomitante</i>	
<p>Por ejemplo, ritonavir y sus combinaciones con otras proteasas inhibidores</p>	<p>Afectan a la gp-P (como inhibidor o como inductor). No se han estudiado y por lo que no se recomienda el tratamiento concomitante con dabigatrán etexilato.</p>
<u>Sustrato de la gp-P</u>	

Digoxina	En un ensayo realizado con 24 sujetos sanos, al coadministrar dabigatrán etexilato conjuntamente con digoxina, no se observaron cambios en la exposición a la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.
----------	--

Medicamentos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia, o ésta es limitada, con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilizan concomitantemente con dabigatrán etexilato: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de la heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales (ver sección 4.3).3, y medicamentos antiagregantes plaquetarios como los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfpirazona (ver sección 4.4).

A partir de los datos recogidos en el estudio de fase III RE-LY (ver sección 5.1) se observó que el uso concomitante de otros anticoagulantes orales o parenterales aumenta las tasas de hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina en aproximadamente 2,5 veces, principalmente en relación con situaciones al cambiar de un anticoagulante a otro (ver sección 4.3). Además, el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, AAS o clopidogrel duplicó aproximadamente las tasas de hemorragias graves tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina (ver sección 4.4).

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial central desobstruido o durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular (ver sección 4.3).

Tabla 9: Interacciones con medicamentos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

AINE	Se ha demostrado que los AINE administrados para la analgesia a corto plazo no se asocian a aumentaron el riesgo de hemorragia cuando se administraron junto con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico en el estudio RE-LY, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % tanto con dabigatrán etexilato como con warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos voluntarios, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no produjo una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con la monoterapia con clopidogrel. Además, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán y las medidas de coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel permanecieron esencialmente inalterados al comparar el tratamiento combinado y los respectivos mono-tratamientos. Con una dosis de carga de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, el $AUC_{\tau,ss}$ y la $C_{max,ss}$ de dabigatrán aumentaron aproximadamente un 30- 40 % (ver sección 4.4) .
ASA	La coadministración de AAS y 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar la riesgo de cualquier hemorragia del 12 % al 18 % y 24 % con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).

HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días con 40 mg de enoxaparina s.c. una vez al día, 24 horas después de la última dosis de enoxaparina la exposición al dabigatrán fue ligeramente inferior a la observada tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con pretratamiento de enoxaparina que tras el tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto se debe al efecto de arrastre del tratamiento con enoxaparina y no es clínicamente relevante. Otras pruebas anticoagulantes relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente con el pretratamiento de enoxaparina.
------	--

Otras interacciones

Tabla 10: Otras interacciones.

<u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)</u>	
ISRS, IRSN	Los ISRS y los ISRSNaumentaron el riesgo de hemorragia en RE-LY en todos los grupos de tratamiento,
<u>Sustancias que influyen en el pH gástrico</u>	
Pantoprazol	Cuando se coadministró dabigatrán etexilato con pantoprazol, se observó una disminución del AUC de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se coadministraron con dabigatrán etexilato en estudios clínicos, y el tratamiento concomitante con IBP no pareció reducir la eficacia de dabigatrán etexilato.
Ranitidina	La administración de ranitidina junto con dabigatrán etexilato no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico de dabigatrán etexilato y dabigatrán

El dabigatrán etexilato y dabigatrán no se metabolizan por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas humanas del citocromo P450. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con el dabigatrán.

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos del uso de dabigatrán etexilato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

El dabigatrán etexilato no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos clínicos del efecto de dabigatrán sobre los lactantes durante la lactancia. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos.

En estudios con animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución de las implantaciones y un aumento de la pérdida preimplantacional a 70 mg/kg (lo que representa un nivel de exposición plasmática 5 veces superior en comparación con los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. A dosis tóxicas para las madres (que representan un nivel de exposición plasmática de 5 a 10 veces superior al de los pacientes), se observó en ratas y conejos una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal, junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio prenatal y postnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las madres (dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior al observado en los pacientes).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dabigatrán etexilato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El dabigatrán etexilato se ha evaluado en estudios clínicos en un total aproximado de 64.000 pacientes; de ellos, aproximadamente 35.000 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato.

En total, el 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo de hasta 3 años), el 14% de los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP y el 15% de los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Los episodios notificados con más frecuencia son episodios de sangrado, que se produjeron en aproximadamente el 16,6% de los pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y la embolia sistémica y en el 14,4% de los pacientes adultos tratados por TVP/EP. Además, se produjeron hemorragias en el 19,4% de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP RE-MEDY (pacientes adultos) y en el 10,5% de los pacientes del estudio de prevención de TVP/EP RE-SONATE (pacientes adultos).

Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas en las tres indicaciones no son comparables y los eventos hemorrágicos se distribuyen en varias Clases de Órganos del Sistema (SOC), se ofrece una descripción resumida de las hemorragias graves y eventuales desglosada por indicación en las tablas 12- 15 a continuación.

Aunque su frecuencia en los estudios clínicos es baja, pueden producirse hemorragias importantes o graves que, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, poner en peligro la vida o incluso causar la muerte.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 11 muestra las reacciones adversas identificadas estudios y datos post-comercialización en la indicación de prevención de ictus tromboembólico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, tratamiento de TVP/EP y prevención de TVP/EP. Se clasifican bajo los encabezados de Clase de Órgano del Sistema (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención. muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 11: Reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos / Término preferente.	Frecuencia	
	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	Tratamiento de la TVP/EP y prevención de la TVP/EP
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	Frecuente	Poco frecuente
Disminución de la hemoglobina	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trombocitopenia	Poco frecuente	Rara
Disminución del hematocrito	Rara	Frecuencia no conocida
Neutropenia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad a los	Poco frecuente	Poco
Erupción	Poco frecuente	Poco
Prurito	Poco frecuente	Poco
Reacción anafiláctica	Rara	Rara
Angioedema	Rara	Rara
Urticaria	Rara	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		
Hemorragia intracraneal	Poco frecuente	Rara
Trastornos vasculares		
Hematoma	Poco frecuente	Poco
Hemorragia	Poco frecuente	Poco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemoptisis	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente
Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente	Frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo	Poco frecuente	Poco frecuente
Gastroesofagitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad por reflujo	Poco frecuente	Poco frecuente

Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
Disfagia	Poco frecuente	Rara
Trastornos hepato biliares		
Función hepática anormal/ Prueba de función hepática	Poco frecuente	Poco frecuente
Alanina aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente
Aspartato aminotransferasa mayor	Poco frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Rara	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Rara	Frecuencia no
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hemorragia cutánea	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Hemartrosis	Rara	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Hemorragia genitourológica, incluida la hematuria	Frecuente	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Hemorragia en el punto de	Rara	Rara
Hemorragia en la zona del catéter	Rara	Rara
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Hemorragia traumática	Rara	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de la incisión	Rara	Rara

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones hemorrágicas

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de dabigatrán etexilato puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia oculta o manifiesta de cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y gravedad (incluido el desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o extensión de la hemorragia y/o anemia. En los estudios clínicos se observaron con mayor frecuencia hemorragias de las mucosas (por ejemplo, gastrointestinales, genitourinarias) durante el tratamiento a largo plazo con dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento con AVK. Así pues, además de una vigilancia clínica adecuada, las pruebas de laboratorio de hemoglobina/hematocrito son útiles para detectar hemorragias ocultas. El riesgo de hemorragias puede aumentar en determinados grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal moderada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia o con inhibidores potentes de la gp-P (ver sección 4.4 Riesgo hemorrágico). Las complicaciones hemorrágicas pueden consistir en debilidad, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable, disnea y shock inexplicable.

Se han notificado con dabigatrán etexilato se han notificado complicaciones hemorrágicas conocidas, como síndrome compartimental e insuficiencia renal aguda por hipoperfusión y nefropatía relacionada con anticoagulantes en pacientes con factores de riesgo predisponentes. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de hemorragia al evaluar la afección en cualquier paciente anticoagulado. Para pacientes adultos, se dispone de un agente reversible específico para dabigatrán, idarucizumab, en caso de hemorragia incontrolable (ver sección 4.9).

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular)

La tabla 12 muestra los episodios de sangrado divididos en sangrado mayor y cualquier sangrado, en el estudio pivotal para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.

Tabla 12: Episodios de sangrado en un estudio para evaluar la prevención del ictus tromboembólico y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Sangrado mayor	347 (2.92 %)	409 (3.40 %)	426 (3.61 %)
Hemorragia intracraneal	27 (0.23 %)	39 (0.32 %)	91 (0.77 %)
Hemorragia digestiva	134 (1.13 %)	192 (1.60 %)	128 (1.09 %)
Hemorragia mortal	26 (0.22 %)	30 (0.25 %)	42 (0.36 %)
Hemorragia leve	1 566 (13.16 %)	1 787 (14.85 %)	1 931 (16.37 %)
Cualquier hemorragia	1 759 (14.78 %)	1 997 (16.60 %)	2 169 (18.39 %)

Los sujetos aleatorizados a recibir 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día o a 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo de sangrados potencialmente mortales y sangrados intracraneales significativamente más bajo en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas dosis de dabigatrán etexilato tuvieron también un índice de sangrado total estadísticamente significativo más bajo. Los sujetos asignados al azar a 110 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de hemorragias graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 0,81 [$p=0,0027$]). Los sujetos aleatorizados a 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragias digestivas graves en comparación con la warfarina (índice de riesgos 1,48 [$p=0,0005$]). Este efecto se observó principalmente en pacientes ≥ 75 años.

El beneficio clínico de dabigatrán con respecto a la prevención del ictus y la embolia sistémica y la disminución del riesgo de HIC en comparación con warfarina se preserva en todos los subgrupos individuales, por ejemplo, insuficiencia renal, edad, uso concomitante de medicamentos como antiagregantes plaquetarios o inhibidores de la gp-P. Mientras que determinados subgrupos de pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia grave cuando son tratados con un anticoagulante, el exceso de riesgo de sangrado con dabigatrán se debe al sangrado GI, que suele observarse en los primeros 3- 6 meses tras el inicio del tratamiento con dabigatrán etexilato.

Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (tratamiento de TVP/EP)

La tabla 13 muestra los acontecimientos hemorrágicos en los estudios pivotaes agrupados RE-COVER y RE-COVER II que probaron el tratamiento de la TVP y la EP. En los estudios agrupados, los criterios de valoración primarios de seguridad de hemorragia grave, hemorragia grave o clínicamente relevante y cualquier hemorragia fueron significativamente inferiores a los de warfarina a un nivel alfa nominal del 5 %.

Tabla 13: Episodios de sangrado en los estudios RE-COVER y RE-COVER II para evaluar el tratamiento de la TVP y de la EP

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces diario	Warfarina	Razón de riesgo frente a warfarina (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes incluidos en el análisis de seguridad	2 456	2 462	
Episodios de sangrado mayor	24 (1.0 %)	40 (1.6 %)	0.60 (0.36, 0.99)
Sangrado Intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.2 %)	0.50 (0.09, 2.74)
Sangrado GI mayor grave	10 (0.4 %)	12 (0.5 %)	0.83 (0.36, 1.93)

Sangrado potencialmente mortal	4 (0.2 %)	6 (0.2 %)	0.66 (0.19, 2.36)
Episodios de sangrado mayor/sangrados clínicamente relevantes	109 (4.4 %)	189 (7.7 %)	0.56 (0.45, 0.71)
Cualquier sangrado	354 (14.4 %)	503 (20.4 %)	0.67 (0.59, 0.77)
Cualquier sangrado GI	70 (2.9 %)	55 (2.2 %)	1.27 (0.90, 1.82)

Los episodios de sangrado para ambos tratamientos se cuentan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán etexilato. Se incluyen todos los episodios de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina, excepto las ocurridas durante el periodo de solapamiento entre el tratamiento con warfarina y el tratamiento parenteral.

La tabla 14 muestra los eventos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-MEDY que probaba la prevención de la TVP y la EP. Algunos episodios hemorrágicos (ESM/ESCR; cualquier sangrado) fueron significativamente inferiores a un nivel alfa nominal del 5% en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato en comparación con los que recibieron warfarina.

Tabla 14: Episodios de sangrado en el estudio RE-MEDY de prevención de TVP y EP.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina	Razón de riesgo frente a warfarina (Intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	1 430	1 426	
Episodios de sangrado mayor	13 (0.9 %)	25 (1.8 %)	0.54 (0.25, 1.16)
Sangrado intracraneal	2 (0.1 %)	4 (0.3 %)	No calculable*.
Sangrado GI mayor	4 (0.3%)	8 (0.5%)	No calculable*.
Sangrado potencialmente mortal	1 (0.1 %)	3 (0.2 %))	No calculable*.
Episodios de sangrado mayor /sangrados clínicamente relevantes	80 (5.6 %)	145 (10.2 %)	0.55 (0.41, 0.72)
Cualquier sangrado	278 (19.4 %)	373 (26.2 %)	0.71 (0.61, 0.83)
Cualquier sangrado GI	45 (3.1%)	32 (2.2%)	1.39 (0.87, 2.20)

*RH no estimable, ya que no hay eventos en ninguna de las cohortes/tratamientos.

La tabla 15 muestra los acontecimientos hemorrágicos en el estudio pivotal RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y la EP. La tasa de la combinación de ESM/ESCR y la tasa de cualquier hemorragia fue significativamente inferior a un nivel alfa nominal del 5 % en los pacientes que recibieron placebo en comparación con los que recibieron dabigatrán etexilato.

Tabla 15: Episodios de sangrado en el estudio RE-SONATE para evaluar la prevención de la TVP y de la EP

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo	Razón de riesgo frente a placebo (intervalo de confianza del 95%)
Pacientes tratados	684	659	
Episodios de sangrado mayor	2 (0.3 %)	0	No calculable*
Sangrado intracraneal	0	0	No calculable*
Sangrado GI mayor	2 (0.3%)	0	No calculable*
Sangrado potencialmente mortal	0	0	No calculable*
Episodios de sangrado mayor /Sangrados clínicamente	36 (5.3 %)	13 (2.0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Cualquier sangrado	72 (10.5 %)	40 (6.1 %)	1.77 (1.20, 2.61)
Cualquier sangrado GI	5 (0.7%)	2 (0.3%)	2.38 (0.46, 12.27)

*El cociente de riesgos instantáneos no se puede estimar dado que no hubo ningún episodio en ningún tratamiento.

Agranulocitosis y neutropenia

Se han notificado muy raramente agranulocitosis y neutropenia durante el uso posterior a la aprobación de dabigatrán etexilato. Dado que las reacciones adversas se notifican en el marco de la vigilancia poscomercialización a partir de una población de tamaño incierto, no es posible determinar de forma fiable su frecuencia. La tasa de notificación se estimó en 7 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la agranulocitosis y en 5 acontecimientos por 1 millón de años-paciente para la neutropenia.

Población pediátrica

La seguridad del dabigatrán etexilato en el tratamiento del TEV y la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos se estudió en dos ensayos de fase III (DIVERSITY y 1160.108). En total, 328 pacientes pediátricos fueron tratados con dabigatrán etexilato. Los pacientes recibieron dosis ajustadas a su edad y peso de una formulación de dabigatrán etexilato apropiada para su edad.

En general, se prevé que el perfil de seguridad en niños sea el mismo que en adultos.

En total, el 26% de los pacientes pediátricos tratados con dabigatrán etexilato para la TEV y para la prevención del TEV recurrente experimentaron reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 16 muestra las reacciones adversas identificadas a partir de los estudios en el tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos. Se clasifican por sistema de clasificación de órganos (SOC) y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 16: Reacciones adversas.

	Frecuencia
Sistema de clasificación de organos / Término preferente.	Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Disminución de la hemoglobina	Poco frecuente
Trombocitopenia	Frecuente
Disminución del hematocrito	Poco frecuente
Neutropenia	Poco frecuente
Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
Trastorno del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad a los medicamentos	Poco
Erupción	Frecuente
Prurito	Poco
Reacción anafiláctica	Frecuencia no
Angioedema	Frecuencia no
Urticaria	Frecuente
Broncoespasmo	Frecuencia no
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco
Trastornos vasculares	
Hematoma	Frecuente
Hemorragia	Frecuencia no
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuente
Hemoptisis	Poco
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco
Dolor abdominal	Poco
Diarrea	Frecuente
Dispepsia	Frecuente
Náuseas	Frecuente
Hemorragia rectal	Poco
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Frecuencia no conocida
Gastroesofagitis	Poco
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente
Vómitos	Frecuente
Disfagia	Poco
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anormal/ Hígado función Prueba anormal	Frecuencia no conocida
Aumento de la alanina aminotransferasa	Poco
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Poco
Aumento de las enzimas hepáticas	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea	Poco
Alopecia	Frecuente

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Frecuencia no
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourológica, incluida la hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Frecuencia no
Hemorragia en la zona del catéter	Frecuencia no
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	
Hemorragia traumática	Poco
Hemorragia en el lugar de la incisión	Frecuencia no

Reacciones de sangrado

En los dos ensayos de fase III con indicación de tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos, un total de 7 pacientes (2,1%) presentaron un episodio de sangrado mayor, 5 pacientes (1,5%) un episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante y 75 pacientes (22,9%) un episodio de sangrado menor. La frecuencia de episodios de sangrado fue en general mayor en el grupo de mayor edad (12 a < 18 años: 28,6%) que en los grupos de menor edad (nacimiento a < 2 años: 23,3%; 2 a < 12 años: 16,2%). Las hemorragias graves o graves, independientemente de su localización, pueden provocar discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso causar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia (ver las secciones 4.4 y 5.1). Una prueba cuantitativa de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetitivas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán (ver sección 5.1), también en caso de que se hayan iniciado medidas adicionales, por ejemplo, diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán etexilato. Dado que dabigatrán se excreta predominantemente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán puede dializarse; la experiencia clínica para demostrar la utilidad de este enfoque en estudios clínicos es limitada (ver sección 5.2).

Tratamiento de las complicaciones hemorrágicas

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento con dabigatrán etexilato e investigarse el origen de la hemorragia. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, como la hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo.

Para pacientes adultos en situaciones en las que se requiera una rápida reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán. No se ha establecido la eficacia y seguridad de idarucizumab en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no activados) o el Factor VIIa recombinante. Existen cierta evidencia experimental que apoyan el papel de estos medicamentos en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de concentrados de factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en los casos en que exista trombocitopenia o se hayan utilizado antiagregantes plaquetarios de acción prolongada. Todo tratamiento sintomático debe administrarse según el criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores directos de la trombina, código ATC: B01AE07.

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no presenta ninguna actividad farmacológica. Tras su administración oral, el etexilato de dabigatrán se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible, y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión del fibrinógeno en fibrina durante la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Efectos farmacodinámicos

En base a los estudios de fase II, existe una clara relación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado de efecto anticoagulante. El dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada y cuantitativa proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que puede compararse con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. Cuando la prueba de TTd calibrada proporciona un resultado de concentración plasmática de dabigatrán en el límite de cuantificación o por debajo de este, debe considerarse una prueba de coagulación adicional como por ejemplo el TT, TCE o TTPa.

La TCE puede proporcionar una medida directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

La prueba TTPa está ampliamente disponible y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación conseguida con dabigatrán. Sin embargo, la prueba TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Aunque los valores elevados de TTPa deben interpretarse con precaución, un valor elevado de TTPa indica que el paciente está anticoagulado.

En general, se puede suponer que estas mediciones de actividad anticoagulante pueden reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia, es decir, superar el percentil 90 de los niveles valle de dabigatrán o un ensayo de coagulación como el TTPa medido en valle (para los umbrales de TTPa véase la sección 4.4, tabla 6) se considera asociado con un mayor riesgo de hemorragia.

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (prevención del ictus en fibrilación auricular).

La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario, determinada cerca de las 2 horas tras la administración de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, fue 175 ng/ml, con un rango de 117-275 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán, determinada en el punto mínimo por la mañana, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de media 91,0 ng/ml, con un rango de 61,0-143 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75).

Para pacientes con FANV tratados para la prevención del ictus y la embolia sistémica con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- El percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán medidas en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de unos 200 ng/mL,
- un TCE en el valle (10- 16 horas después de la dosis anterior), elevado aproximadamente 3 veces el límite superior de la normalidad se refiere al percentil 90 observado de la prolongación del TEC de 103 segundos,
- un índice TTPa superior a 2 veces el límite superior de la normalidad (prolongación del TTPa de aproximadamente 80 segundos), en el valle (10- 16 horas después de la dosis anterior) refleja el percentil 90 de las observaciones.

Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)

En pacientes tratados para la TVP y la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, la media geométrica de la concentración valle de dabigatrán, determinada durante las 10-16 horas después de la dosis, al final del intervalo de dosificación (esto es 12 horas después de la dosis de 150 mg de dabigatrán de la tarde), fue de 59,7 ng/ml, con un rango de 38,6-94,5 ng/ml (rango entre los percentiles 25 y 75). Para el tratamiento de la TVP y de la EP con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día,

- el percentil 90 de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán determinadas en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de unos 146 ng/ml,
- un TCE en el valle(10- 16 horas después de la última toma), elevado aproximadamente 2,3 veces en comparación con el valor basal se refiere al percentil 90 observado de prolongación del TCE de 74 segundos,
- el percentil 90 del TTPa en el valle (10- 16 horas después de la última toma) fue de 62 segundos, lo que sería 1,8 veces en comparación con el valor basal.

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la PE.

Eficacia clínica y seguridad

Origen étnico

No se observaron diferencias étnicas clínicamente relevantes entre los pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato proceden del estudio RE-LY (Evaluación aleatorizada del tratamiento anticoagulante a largo plazo), un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y de grupos paralelos de dos dosis ciegas de dabigatrán etexilato(110 mg y 150 mg dos veces al día) en comparación con un estudio abierto con warfarina en pacientes con fibrilación auricular

con riesgo moderado a alto de ictus y embolia sistémica. El objetivo primario de este estudio era determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la aparición del criterio de valoración compuesto de ictus y embolia sistémica. También se analizó la superioridad estadística.

En el estudio RE-LY un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizados, con una edad media de 71,5 años y una índice CHADS2 medio de 2,1. La población de pacientes fue de un 64 % de hombres, un 70 % caucásicos y un 16 % asiáticos.

Para los pacientes aleatorizados a recibir warfarina, el porcentaje medio de tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2- 3) fue del 64,4 % (mediana de TTR 67 %).

El estudio RE-LY demostró que el dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular, con un riesgo reducido de HIC, sangrado total y sangrado mayor. La dosis de 150 mg dos veces al día reduce significativamente el riesgo de ictus isquémico y sangrado, muerte vascular, HIC y sangrado total en comparación con la warfarina. Las índices de sangrados mayores con esta dosis fueron comparables a las de la warfarina. Las tasas de infarto de miocardio aumentaron ligeramente con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día en comparación con warfarina (hazard ratio 1,29; p=0,0929 y hazard ratio 1,27; p=0,1240, respectivamente). Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para el dabigatrán en comparación con la warfarina disminuyeron.

Las tablas 17- 19 muestran los detalles de los resultados clave en la población global:

Tabla 17: Análisis del primer episodio de ictus o embolia sistémica (criterio principal de valoración) durante el periodo de estudio en RE-LY

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces diario	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Ictus y/o embolia sistémica			
Incidencias (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Cociente de riesgos instantáneos sobre warfarina (IC 95%)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
Valor de probabilidad para la hipótesis nula	p=0.2721	p=0.0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 18: Análisis del primer episodio de ictus isquémicos o hemorrágicos durante el periodo de estudio en RE-LY

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Ictus			
Incidencias (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)

Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
valor de probabilidad	0.355 3	0.000 1	
Embolia sistémica			
Incidencias (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
valor de probabilidad	0.309 9	0.158 2	
Ictus isquémico			
Incidencias (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
valor de probabilidad	0.313 8	0.035 1	
Ictus hemorrágico			
Incidencias (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
valor de probabilidad	0.000 1	< 0.0001	

% se refiere al índice de episodios anuales

Tabla 19: Análisis de la supervivencia por cualquier causa y cardiovascular durante el periodo de estudio en RE-LY.

	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6 015	6 076	6 022
Mortalidad por cualquier causas			
Incidencias (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)

Cociente de riesgos	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
valor de	0.130	0.051	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Cociente de riesgos instantáneos vs. warfarina (IC 95 %)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
valor de	0.208	0.043	

% se refiere al índice de episodios anuales

Las tablas 20- 21 muestran los resultados de los principales criterios de valoración de la eficacia y la seguridad en las subpoblaciones relevantes:

Para el criterio principal de valoración, ictus y embolia sistémica, no se identificaron subgrupos (p. ej., edad, peso, sexo, función renal, raza, etc.) con un cociente de riesgos diferente en comparación con la warfarina.

Tabla 20: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para ictus/embolia sistémica por subgrupos

Punto final	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día frente a warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día frente a warfarina
Edad (años)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ y < 75	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)
≥ 75	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)
≥ 80	0.68 (0.44, 1.05)	0.67 (0.44, 1.02)
ACr(mL/min)		
30 ≤ y < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ y < 80	0.91 (0.68, 1.20)	0.65 (0.47, 0.88)
≥ 80	0.81 (0.51, 1.28)	0.69 (0.43, 1.12)

Para el sangrado mayor, el criterio principal de valoración de la seguridad, hubo una interacción del efecto del tratamiento y la edad. El riesgo relativo de sangrado con dabigatrán en comparación con warfarina aumentó con la edad. El riesgo relativo fue superior en pacientes ≥75 años. El uso concomitante de los antiagregantes AAS o clopidogrel dobla aproximadamente los índices de episodios de sangrado mayor con ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. No hubo ninguna interacción significativa de los efectos del tratamiento con los subgrupos de función renal e índice CHADS2.

Tabla 21: Cociente de riesgos instantáneos e IC 95 % para sangrados mayores por subgrupos

Punto final	Dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día frente a warfarina	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día frente a warfarina
Edad (años)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ y < 75	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)
≥ 75	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)
≥ 80	1.14 (0.86, 1.51)	1.35 (1.03, 1.76)
ACr(mL/min)		
30 ≤ y < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ y < 80	0.75 (0.61, 0.92)	0.90 (0.74, 1.09)
≥ 80	0.59 (0.43, 0.82)	0.87 (0.65, 1.17)
Uso de ASA	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Uso de clopidogrel	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Extensión multicéntrica a largo plazo del tratamiento con dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular que completaron el estudio RE-LY)

El estudio de extensión RE-LY (RELY-ABLE) proporcionó información adicional sobre la seguridad de una cohorte de pacientes que continuaron con la misma dosis de dabigatrán etexilato asignada en el estudio RE-LY. Los pacientes eran elegibles para el estudio RELY-ABLE si no habían interrumpido permanentemente el medicamento del estudio en el momento de su última visita del estudio RE-LY. Los pacientes incluidos siguieron recibiendo la misma dosis de dabigatrán etexilato doble ciego asignada aleatoriamente en el estudio RE-LY, hasta 43 meses de seguimiento después del estudio RE-LY (seguimiento medio total RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 años). Se incluyeron 5.897 pacientes, que representaban el 49 % de los pacientes asignados originalmente al azar para recibir dabigatrán etexilato en RE-LY y el 86 % de los pacientes considerados idóneos para RELY-ABLE.

Durante los 2,5 años adicionales de tratamiento en RELY-ABLE, con una exposición máxima de más de 6 años (exposición total en RELY + RELY-ABLE), se confirmó el perfil de seguridad a largo plazo de dabigatrán etexilato para ambas dosis de prueba 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. No se observaron datos de seguridad nuevos.

Las tasas de acontecimientos clínicos, incluidas las hemorragias graves y otras hemorragias, coincidieron con las observadas en RE-LY.

Datos de estudios observacionales

Un estudio observacional (GLORIA-AF) se recopilaron de forma prospectiva (en su segunda fase) datos de seguridad y eficacia en pacientes con FANV recién diagnosticada tratados con dabigatrán etexilato en la práctica clínica. En el estudio se incluyó a 4.859 pacientes tratados con dabigatrán etexilato (el 55 % tratado con 150 mg dos veces al día, el 43 % tratado con 110 mg dos veces al día y el 2 % tratado con 75 mg dos veces al día). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 2 años. La puntuación media del índice CHADS2 y de la escala HAS-BLED fue de 1,9 y 1,2, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento del tratamiento fue de 18,3 meses. Se produjo hemorragia mayor en 0,97 por 100 años-paciente. Se notificó hemorragia potencialmente mortal en 0,46 por 100 años-paciente, hemorragia intracraneal en 0,17 por 100 años-paciente y hemorragia gastrointestinal en 0,60 por 100 años-paciente. Se produjo ictus en 0,65 por 100 años-paciente.

Además, en un estudio observacional (Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164) en más de 134.000 pacientes de edad avanzada con FANV en Estados Unidos (que proporcionó más de

37.500 años-paciente de tiempo de seguimiento del tratamiento), el dabigatrán etexilato (84 % de los pacientes tratados con 150 mg dos veces al día, 16 % de los pacientes tratados con 75 mg dos veces al día) se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico (cociente de riesgos instantáneos 0,80, intervalo de confianza del 95 % [IC] 0,67-0,96), hemorragia intracraneal (cociente de riesgos instantáneos 0,34, IC 0,26-0,46) y mortalidad (cociente de riesgos instantáneos 0,86, IC 0,77-0,96) y a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (cociente de riesgos instantáneos 1,28, IC 1,14-1,44) en comparación con la warfarina. No se observaron diferencias en cuanto al sangrado mayor (cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC 0,88-1,07).

Estas observaciones en la práctica clínica concuerdan con el perfil de seguridad y eficacia establecido para dabigatrán etexilato en el estudio RE-LY en esta indicación.

Pacientes sometidos a ablación con catéter por fibrilación auricular

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico con evaluación ciega de las variables adjudicadas a nivel central (RE-CIRCUIT) en 704 pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante estable. El estudio comparaba el tratamiento ininterrumpido con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día con el tratamiento ininterrumpido con warfarina ajustada en función del INR en la ablación con catéter de una fibrilación auricular paroxística o persistente. De los 704 pacientes incluidos, 317 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con

dabigatrán ininterrumpido y 318 se sometieron a ablación de la fibrilación auricular siendo tratados con warfarina ininterrumpida. Todos los pacientes se sometieron a una ecocardiografía transesofágica (ETE) previamente a la ablación con catéter. La variable principal (sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH) se produjo en 5 (1,6 %) pacientes del grupo de dabigatrán etexilato y en 22 (6,9 %) pacientes del grupo de warfarina (diferencia de riesgo -5,3 %; IC del 95 % -8,4, -2,2; $p = 0,0009$). No se produjo ningún episodio (combinado) de ictus/embolia sistémica/AIT en el grupo de dabigatrán etexilato y solo se produjo un episodio (AIT) en el grupo de warfarina desde el momento de la ablación hasta 8 semanas después de la misma. Este estudio exploratorio demostró que, en el contexto de la ablación, dabigatrán etexilato se asociaba a una reducción significativa del índice de episodios de sangrado mayor en comparación con la Warfarina ajustada en función del INR.

Pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de endoprótesis vascular

Se llevó a cabo un estudio (fase IIIb) prospectivo, aleatorizado, abierto con variable ciega (PROBE) para evaluar el tratamiento doble con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista del receptor P2Y12) frente al tratamiento triple con Warfarina (ajustada a un INR de 2,0 a 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS en 2.725 pacientes con fibrilación auricular no valvular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular (RE-DUAL PCI). Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día, tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día o tratamiento triple con warfarina. Los pacientes de edad avanzada de fuera de los Estados Unidos (≥ 80 años de edad para todos los países; ≥ 70 años de edad para Japón) fueron asignados de manera aleatoria al grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg o al grupo de tratamiento triple con warfarina. La variable principal fue una variable combinada de sangrado mayor adjudicado conforme a los criterios de la ISTH o episodio de sangrado no mayor clínicamente relevante. para evaluar la terapia dual con dabigatrán etexilato (110 mg o 150 mg bid) más clopidogrel o ticagrelor (antagonista P2Y12) frente a la terapia triple con warfarina (ajustada a un INR de 2,0 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS. La triple terapia con warfarina (ajustada a un INR de 2,0- 3,0) más clopidogrel o ticagrelor y AAS se llevó a cabo en 2 725 pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a una ICP con colocación de stent (ICP RE-DUAL). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg bid en doble terapia, dabigatrán etexilato 150 mg bid en doble terapia o warfarina en triple terapia. Los pacientes de edad avanzada fuera de Estados Unidos (≥ 80 años en todos los países, ≥ 70 años en Japón) fueron asignados aleatoriamente al grupo de dabigatrán etexilato 110 mg en terapia dual o al grupo de warfarina en terapia triple. El criterio de valoración primario fue una combinación de hemorragias graves según la definición de la ISTH o una hemorragia no grave clínicamente relevante.

La incidencia de la variable principal fue del 15,4 % (151 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente al 26,9 % (264 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,52; IC del 95 %: 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p < 0,0001$ para superioridad) y del 20,2 % (154 pacientes) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente al 25,7 % (196 pacientes) en el grupo de tratamiento triple con Warfarina correspondiente (CRI de 0,72; IC del 95 %: 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ para no inferioridad y $p = 0,002$ para superioridad). Como parte del análisis descriptivo, se observaron menos episodios de sangrado mayor en la puntuación del riesgo de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato que en el grupo de tratamiento triple con warfarina: 14 episodios (1,4 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 37 episodios (3,8 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,37; IC del 95 %: 0,20, 0,68; $p = 0,002$) y 16 episodios (2,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 30 episodios (3,9 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,51; IC del 95 %: 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Ambos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato presentaron menores tasas de sangrado intracraneal que el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente: 3 episodios (0,3 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 110 mg frente a 10 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina (CRI de 0,30; IC del 95 %: 0,08, 1,07; $p = 0,06$) y 1 episodio (0,1 %) en el grupo de tratamiento doble con dabigatrán etexilato 150 mg frente a 8 episodios (1,0 %) en el grupo de tratamiento triple con warfarina correspondiente (CRI de 0,12; IC del 95 %: 0,02, 0,98; $p = 0,047$). La incidencia de la variable combinada de eficacia de muerte, episodios tromboembólicos (infarto de miocardio, ictus o embolia sistémica) o revascularización no planificada

en los dos grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato juntos fue no inferior a la del grupo de tratamiento triple con warfarina (13,7 % frente al 13,4 %, respectivamente; CRI de 1,04; IC del 95 %: 0,84, 1,29; $p = 0,0047$ para no inferioridad). No se observaron diferencias estadísticas en los componentes individuales de las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento doble con dabigatrán etexilato y el grupo de tratamiento triple con warfarina.

Este estudio demostró que el tratamiento doble con dabigatrán etexilato y un antagonista del receptor P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de sangrado frente al tratamiento triple con warfarina, con no inferioridad para el combinado de episodios tromboembólicos, en los pacientes con fibrilación auricular que se habían sometido a una ICP con colocación de endoprótesis vascular.

Tratamiento de la TVP y la EP en adultos (tratamiento de la TVP/EP)

Se ha investigado la eficacia y la seguridad en dos estudios replicados, con grupos paralelos, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos: RE-COVER y RE-COVER II. Estos estudios compararon dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (objetivo de INR 2,0- 3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo primario de estos estudios era determinar si el dabigatrán etexilato era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia de la variable principal compuesta de TVP sintomática recurrente y/o EP y muertes relacionadas durante el período de tratamiento de 6 meses.

En los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II, se aleatorizaron un total de 5 153 pacientes y se trató a 5 107.

La duración del tratamiento con una dosis fija de dabigatrán fue de 174,0 días sin monitorización de la coagulación. Para los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0) fue del 60,6 %.

Los ensayos demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día no era inferior al tratamiento con warfarina (margen de no inferioridad para RE-COVER y RE-COVER II: 3,6 para la diferencia de riesgo y 2,75 para el cociente de riesgos instantáneos).

Tabla 22: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para los estudios conjuntos RE-COVER y RE-COVER II

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	2 553	2 554
TEV sintomático recurrente y muerte relacionada con TEV	68 (2.7 %)	62 (2.4 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a warfarina (intervalo de confianza del 95 %)	1.09 (0.77, 1.54)	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y todas las muertes	109 (4.3 %)	104 (4.1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	3.52, 5.13	3.34, 4.91
TVP sintomática	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)

Intervalo de confianza del 95 %	1.29, 2.35	1.09, 2.08
EP sintomática	27 (1.1 %)	26 (1.0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0.70, 1.54	0.67, 1.49
Muertes relacionadas	4 (0.2 %)	3 (0.1 %)
Intervalo de confianza del 95 %	0.04, 0.40	0.02, 0.34
Muertes por cualquier	51 (2.0 %)	52 (2.0 %)
Intervalo de confianza del 95 %	1.49, 2.62	1.52, 2.66

Prevención de la TVP y la EP recurrentes en adultos (prevención de TVP/EP)

Se realizaron dos estudios aleatorizados, de grupos paralelos y doble ciego en pacientes tratados previamente con terapia anticoagulante. RE-MEDY, el estudio controlado con warfarina, reclutó a pacientes ya tratados durante 3 a 12 meses con necesidad de tratamiento anticoagulante adicional y RESONATE, el estudio controlado con placebo, incluyó a pacientes ya tratados durante 6 a 18 meses con inhibidores de la vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY era comparar la seguridad y eficacia del dabigatrán etexilato oral (150 mg bid) con la warfarina (objetivo INR 2,0- 3,0) para el tratamiento a largo plazo y la prevención de TVP y/o EP sintomáticas recurrentes. Se aleatorizó a un total de 2 866 pacientes y se trató a 2 856 pacientes. La duración del tratamiento con etexilato de dabigatrán osciló entre 6 y 36 meses (mediana de 534,0 días). En los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (INR 2,0- 3,0) fue del 64,9%.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día era no inferior a la warfarina (margen de no inferioridad: 2,85 para el cociente de riesgos instantaneos y 2,8 para la diferencia de riesgos).

Tabla 23: Análisis de las variables de eficacia principal y secundarias (TEV está compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del período postratamiento para el estudio RE-MEDY

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Warfarina
Pacientes tratados	1 430	1 426
TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con TEV	26 (1.8 %)	18 (1.3 %)
Cociente de riesgos instantaneos frente a warfarina	1.44 (0.78, 2.64)	
margen de no inferioridad	2.85	
Pacientes con un episodio a los 18 meses	22	17
Riesgo acumulado a 18 meses (%)	1.7	1.4
Diferencia de riesgo frente a warfarina (%)	0.4	
Intervalo de confianza del 95%		
margen de no inferioridad	2.8	
variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y todas las muertes relacionadas	42 (2.9 %)	36 (2.5 %)

Intervalo de confianza del 95%	2.12, 3.95	1.77, 3.48
TVP sintomática	17 (1.2 %)	13 (0.9 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.69, 1.90	0.49, 1.55
EP sintomática	10 (0.7 %)	5 (0.4 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Muertes relacionadas con TEV	1 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Muertes por cualquier causa	17 (1.2 %)	19 (1.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.69, 1.90	0.80, 2.07

El objetivo del estudio RE-SONATE era evaluar la superioridad de dabigatrán etexilato frente a placebo para la prevención de la TVP sintomática recurrente y/o la EP en pacientes que ya habían completado entre 6 y 18 meses de tratamiento con AVK. El tratamiento deseado era de 6 meses de dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitorización.

El estudio RE-SONATE demostró que el dabigatrán etexilato era superior al placebo para la prevención de episodios de TVP sintomática recurrente y/o EP incluyendo muertes inesperadas, con una reducción del riesgo del 5,6 % al 0,4 % (reducción relativa del riesgo del 92 % en base al cociente de riesgos instantáneos) durante el período de tratamiento ($p < 0,0001$). Todos los análisis secundarios y de la sensibilidad de la variable principal y de todas las variables secundarias mostraron superioridad del dabigatrán etexilato frente al placebo.

El estudio incluyó un seguimiento observacional durante 12 meses después de la finalización del tratamiento. Después de la interrupción de la medicación del estudio, el efecto se mantuvo hasta el final del seguimiento, indicando que el efecto del tratamiento inicial de dabigatrán etexilato se mantenía. No se observó ningún efecto de rebote. Al final del seguimiento, los episodios de TEV en pacientes tratados con dabigatrán etexilato fueron de 6,9 % frente a 10,7 % en el grupo del placebo (cociente de riesgos instantáneos 0,61 (IC 95 % 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabla 24: Análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios (TEV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del periodo postratamiento para el estudio RE-SONATE.

	Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día	Placebo
Pacientes tratados	681	66 2
TEV sintomático recurrente y muertes relacionadas	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Cociente de riesgos instantáneos frente a placebo (intervalo de confianza del 95 %)	0.08 (0.02, 0.25)	
Valor de p para la superioridad	< 0.0001	
Variables de eficacia secundarias		
TEV sintomático recurrente y muertes por cualquier causa	3 (0.4 %)	37 (5.6 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.09, 1.28	3.97, 7.62
TVP sintomática	2 (0.3 %)	23 (3.5 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.04, 1.06	2.21, 5.17

EP sintomática	1 (0.1 %)	14 (2.1 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.82	1.16, 3.52
Muertes relacionadas con la TEV	0 (0)	0 (0)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.00, 0.56
Muertes inexplicadas	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.04, 1.09
Muertes por cualquier causa	0 (0)	2 (0.3 %)
Intervalo de confianza del 95%	0.00, 0.54	0.04, 1.09

Estudios clínicos para la prevención de la tromboembolia en pacientes con válvulas cardíacas protésicas

Un ensayo clínico de fase II estudió el dabigatrán etexilato y la warfarina en un total de 252 pacientes con cirugía reciente de sustitución de válvulas cardíacas mecánicas (es decir, durante la estancia hospitalaria) así como en pacientes a los que se les había sustituido una válvula cardíaca mecánica más de tres meses antes. Se observaron más episodios tromboembólicos (principalmente ictus y trombosis sintomáticas/asintomáticas de las prótesis valvulares) y más episodios de sangrado con dabigatrán etexilato que con warfarina. En los pacientes recientemente postoperados, los sangrados mayores se manifestaron principalmente en forma de derrames pericárdicos hemorrágicos, especialmente en pacientes que iniciaron el tratamiento con dabigatrán etexilato de forma temprana (esto es, el día 3) después de la cirugía de sustitución de una válvula cardíaca (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dabigatran etexilato en todos los grupos de la población pediátrica para la indicación de prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos

El estudio DIVERSITY se llevó a cabo para demostrar la eficacia y la seguridad del dabigatrán etexilato en comparación con el tratamiento habitual para el tratamiento del TEV en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. El estudio se diseñó como estudio de no inferioridad, abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados conforme a un esquema 2:1 a una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato (dosis ajustadas en función de la edad y del peso) o al tratamiento habitual consistente en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de la vitamina K (AVK) o fondaparinux (1 paciente de 12 años de edad). La variable principal fue una variable combinada de pacientes con resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de mortalidad relacionada con TEV. Los criterios de exclusión incluyeron meningitis, encefalitis y absceso intracraneal activos.

En total, se había aleatorizado a 267 pacientes. De ellos, 176 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato y 90 pacientes conforme al tratamiento habitual (1 paciente aleatorizado no fue tratado). 168 pacientes tenían entre 12 y menos de 18 años de edad, 64 pacientes entre 2 y menos de 12 años, y 35 pacientes tenían menos de 2 años.

De los 267 pacientes aleatorizados, 81 pacientes (45,8 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 38 pacientes (42,2 %) del grupo del tratamiento habitual cumplían los criterios de la variable principal combinada (resolución completa de los trombos, ausencia de TEV recurrente y ausencia de TEV asociado a mortalidad). La diferencia correspondiente en las tasas demostró la no inferioridad del dabigatrán etexilato frente al tratamiento habitual. Por lo general también se observaron resultados homogéneos entre los subgrupos: no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento para los subgrupos en función de la edad, el sexo, la región y la presencia de ciertos factores de riesgo. Para los tres rangos de edad diferentes, las proporciones de pacientes que cumplían la variable principal de la eficacia en los grupos del dabigatrán etexilato y del tratamiento habitual, respectivamente, fueron 13/22 (59,1 %) y 7/13 (53,8 %) para los pacientes desde el nacimiento hasta <2 años, 21/43 (48,8 %) y 12/21 (57,1 %) para los pacientes de entre 2 y <12 años y 47/112 (42,0 %) y 19/56 (33,9 %) para los pacientes de entre 12 y <18 años.

Se notificaron episodios de sangrado mayor adjudicados para 4 pacientes (2,3 %) del grupo del dabigatrán etexilato y para 2 pacientes (2,2 %) del grupo del tratamiento habitual. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el primer episodio de sangrado mayor. Treinta y ocho pacientes (21,6 %) del grupo del dabigatrán etexilato y 22 pacientes (24,4 %) del grupo del tratamiento habitual experimentaron algún episodio de sangrado adjudicado, la mayoría de ellos clasificados como menores. Se notificó la variable combinada de episodio de sangrado mayor (ESM) adjudicado o sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR) (durante el tratamiento) para 6 (3,4 %) pacientes del grupo del dabigatrán etexilato y para 3 (3,3 %) pacientes del grupo del tratamiento habitual.

Se realizó un estudio de seguridad de fase III, multicéntrico, abierto, de cohortes prospectivas y con un solo grupo (1160.108) para evaluar la seguridad del dabigatrán etexilato para la prevención del TEV recurrente en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Se permitió la inclusión en el estudio de pacientes que requerían anticoagulación adicional debido a la presencia de un factor de riesgo clínico tras completar el tratamiento inicial para el TEV confirmado (durante al 78 menos 3 meses) o tras completar el estudio DIVERSITY. Los pacientes aptos recibieron dosis ajustadas en función de la edad y del peso de una formulación apropiada para la edad (cápsulas, granulado recubierto o solución oral) de dabigatrán etexilato hasta la resolución del factor de riesgo clínico o hasta un máximo de 12 meses. Las variables principales del estudio incluían la recurrencia del TEV, episodios de sangrado mayor y menor y la mortalidad (global y relacionada con episodios trombóticos o tromboembólicos) a los 6 y 12 meses. Los acontecimientos relacionados con los criterios de valoración fueron adjudicados por un comité de adjudicación independiente sujeto a enmascaramiento.

En total, 214 pacientes entraron en el estudio; de ellos, 162 pacientes en el rango de edad 1 (entre 12 y menos de 18 años de edad), 43 pacientes en el rango de edad 2 (entre 2 y menos de 12 años de edad) y 9 pacientes en el rango de edad 3 (desde el nacimiento hasta menos de 2 años de edad). Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron un TEV recurrente confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento. Se notificaron episodios de sangrado confirmados por adjudicación durante el período de tratamiento en 48 pacientes (22,5 %) en los primeros 12 meses. La mayoría de los episodios de sangrado fueron menores. En 3 pacientes (1,4 %) se produjo un episodio de sangrado mayor confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. En 3 pacientes (1,4 %) se notificó un sangrado NMCR confirmado por adjudicación en los primeros 12 meses. No se produjo ninguna muerte durante el tratamiento. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (1,4 %) experimentaron síndrome posttrombótico (SPT) o un empeoramiento de un SPT en los primeros 12 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco dabigatrán etexilato para liberar el principio activo dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterases constituye la reacción metabólica predominante.

La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato fue de aproximadamente el 6,5%. Tras la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un rápido aumento de las

concentraciones plasmáticas, alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ en las 0,5 y 2,0 horas siguientes a la administración.

Absorción

Un estudio que evaluó la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, 1- 3 horas después de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática-tiempo suave sin concentraciones plasmáticas máximas elevadas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas de la administración en el periodo postoperatorio debido a factores coadyuvantes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientes de la formulación del medicamento oral.

Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada solo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días siguientes, la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato, pero rincrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC fueron proporcionales a la dosis.

La biodisponibilidad oral puede aumentar un 75% tras una dosis única y un 37% en estado estacionario en comparación con la formulación en cápsulas de referencia cuando los gránulos se toman sin el recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Por lo tanto, la integridad de las cápsulas de HPMC debe preservarse siempre en el uso clínico para evitar un aumento involuntario de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato (ver sección 4.2).

Distribución

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34- 35 %). El volumen de distribución de dabigatrán de 60- 70 L superó el volumen de agua corporal total, lo que indica una distribución tisular moderada de dabigatrán.

Biotransformación

Se estudió el metabolismo y la excreción de dabigatrán tras una dosis intravenosa única de dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Tras administrar una dosis intravenosa, la radiactividad derivada del dabigatrán se eliminó principalmente por la orina (85 %). La excreción fecal representó el 6 % de la dosis administrada. La recuperación de la radiactividad total osciló entre el 88- y el 94 % de la dosis administrada a las 168 horas de la administración.

El dabigatrán se conjuga formando acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido, cada uno de los cuales representa menos del 10 % del dabigatrán total en plasma. Solo pudieron detectarse pequeñas cantidades de otros metabolitos empleando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada en la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min correspondiente a la tasa de filtración glomerular.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron un descenso biexponencial con una vida media terminal media de 11 horas en sujetos sanos de edad avanzada. Tras dosis múltiples se observó una vida media terminal de unas 12- 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. La vida media se prolonga si la función renal está alterada, como se muestra en la tabla 25.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estudios de fase I, la exposición (AUC) de dabigatrán tras la administración oral de dabigatrán etexilato es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios adultos con insuficiencia renal moderada (TCR entre 30 y 50 ml/min) que en aquellos sin insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (ACr 10- 30 mL/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la vida media aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Tabla 25: Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con función renal alterada.

Tasa de filtración glomerular [mL/min].	Semivida geométrica geométrica intervalo)	Media (CV %;
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0- 21,6)	
> 50- ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7- 34,1)	
> 30- ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3- 23,0)	
≤ 30	27,2(15,3 %; 21,6- 35,0)	

Además, se evaluó la exposición al dabigatrán (a las concentraciones mínima y máxima) en un estudio farmacocinético prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con insuficiencia renal grave (definida como un aclaramiento de creatinina [ACr] de 15-30 ml/min) que recibieron 75 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

Esta pauta posológica dio lugar a una media geométrica de la concentración mínima de 155 ng/ml (CV geométrico del 76,9 %) medida justo antes de la administración de la siguiente dosis y a una media 80 geométrica de la concentración máxima de 202 ng/ml (CV geométrico del 70,6 %) medida dos horas después de la administración de la última dosis.

Se investigó el aclaramiento de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes adultos con enfermedad renal terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 mL/min, una duración de cuatro horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350- 390 mL/min. El resultado fue una eliminación del 50 % al 60 % de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de sustancia eliminada por diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

La mediana del ACr en RE-LY fue de 68,4 ml/min. Casi la mitad (45,8 %) de los pacientes del estudio RE-LY tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min) tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas pre y postadministración de dabigatrán 2,29 veces y 1,81 veces mayores, respectivamente, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (ACr ≥ 80 ml/min).

La mediana del ACr en el estudio RE-COVER fue de 100,3 ml/min. El 21,7 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal leve (ACr > 50-< 80 ml/min) y el 4,5 % de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada (ACr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron de media unas concentraciones plasmáticas preadministración en el estado estacionario de 1,7 veces y 3,4 veces mayores en comparación con los pacientes con un ACr > 80 ml/min, respectivamente. Se observaron valores similares para el ACr en el estudio RE-COVER II.

La mediana del ACr en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99,0 ml/min y 99,7 ml/min, respectivamente. El 22,9 % y el 22,5 % de los pacientes tuvieron un ACr > 50-< 80 ml/min, y el 4,1 % y el 4,8 % tuvieron un ACr entre 30 y 50 ml/min en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento de entre el 40 % y el 60 % del AUC y de más del 25 % de la C_{max} en comparación con sujetos jóvenes.

En el estudio RE-LY se confirmó el efecto de la edad sobre la exposición al dabigatrán, con una concentración mínima aproximadamente un 31 % superior para sujetos ≥ 75 años y una concentración mínima aproximadamente un 22 % inferior en sujetos < 65 años, en comparación con sujetos de entre 65 y 75 años (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se observaron cambios en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron aproximadamente un 20 % inferiores en pacientes adultos con un peso corporal > 100 kg en comparación con 50- 100 kg. La mayoría (80,8 %) de los sujetos se encontraban en la categoría ≥ 50 kg y < 100 kg sin que se detectaran diferencias claras (ver secciones 4.2 y 4.4). Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes adultos < 50 kg.

Sexo

En los pacientes con fibrilación auricular, las mujeres presentaron de media concentraciones mínimas y posdosis un 30% superiores. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Origen étnico

En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinamia del dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

Población pediátrica

La administración oral de dabigatrán etexilato conforme al algoritmo posológico definido en el protocolo dio lugar a una exposición dentro del intervalo observado en adultos con TVP/EP. De acuerdo con el análisis agrupado de los datos farmacocinéticos de los estudios DIVERSITY y 1160.108, la media geométrica de la exposición mínima observada fue de 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml y 99,1 ng/ml en pacientes pediátricos con TEV de entre 0 y < 2 años de edad, entre 2 y < 12 años de edad y entre 12 y < 18 años de edad, respectivamente.

Relación farmacocinética

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las principales isoenzimas del citocromo P450. Esto ha sido confirmado por estudios *in vivo* con voluntarios sanos, que no mostraron ninguna interacción entre este tratamiento y las siguientes sustancias activas: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenaco (CYP2C9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se debieron al efecto farmacodinámico magnificado del dabigatrán.

En cuanto a la fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces el nivel de exposición plasmática en pacientes). En ratas y conejos, a dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 veces el nivel

de exposición plasmática en pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4 veces superior a la observada en pacientes).

En un estudio de toxicidad juvenil realizado en ratas Wistar Han, la mortalidad se asoció a episodios de sangrado a exposiciones similares a las que se observó sangrado en animales adultos. En ratas adultas y jóvenes, la mortalidad se considera relacionada con la actividad farmacológica exagerada del dabigatrán asociada a la aplicación de fuerzas mecánicas durante la dosificación y la manipulación. Los datos del estudio de toxicidad juvenil no indicaron un aumento de la sensibilidad a la toxicidad ni ninguna toxicidad específica de los animales jóvenes. En estudios toxicológicos de por vida en ratas y ratones, no se encontraron pruebas de un potencial tumorigénico del dabigatrán hasta dosis máximas de 200 mg/kg.

El dabigatrán, la fracción activa del dabigatrán etexilato mesilato, es persistente en el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Ácido tartárico
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Hipromelosa

Cápsula

Índigo carmín (E132)
Cloruro de potasio
Carragenina
Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa

6.2 Incompatibilidades

No se aplica.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blister:
No almacenar a más de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla

Blíster OPA-Alu-PVC/Alu que contiene 30, 60 ó 180 cápsulas duras.

Blíster perforado OPA-Alu-PVC/Alu con 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 o 180 x 1 cápsulas duras.

No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1769/016
EU/1/23/1769/017
EU/1/23/1769/018
EU/1/23/1769/019
EU/1/23/1769/020
EU/1/23/1769/021
EU/1/23/1769/022
EU/1/23/1769/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 Febrero 2024
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu><, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes de Dabigatran Etxilate Leon Farma:

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAÑA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización proporcionará un paquete educativo para cada indicación terapéutica, dirigido a todos los médicos que se espera que prescriban/utilicen Dabigatrán Etxilate León Farma. Este paquete educativo tiene como objetivo aumentar la concienciación sobre el riesgo potencial de hemorragia durante el tratamiento con Dabigatrán Etxilate León Farma y proporcionar orientación sobre cómo gestionar ese riesgo.

El titular de la autorización de comercialización debe acordar el contenido y el formato del material educativo, junto con un plan de comunicación, con la autoridad nacional competente antes de la distribución del paquete educativo. El paquete educativo debe estar disponible para su distribución para todas las indicaciones terapéuticas antes de su lanzamiento) en el Estado miembro.

El paquete educativo del médico debe contener:

- Resumen de las características del producto
- Guías para prescriptores
- Tarjetas de alerta para pacientes

La Guía del Prescriptor debe contener los siguientes mensajes clave de seguridad:

- Detalles de las poblaciones con mayor riesgo potencial de hemorragia
- Información sobre medicamentos contraindicados o que deben utilizarse con precaución debido a un mayor riesgo de hemorragia y/o a una mayor exposición al dabigatrán.
- Contraindicación para pacientes con válvulas cardíacas protésicas que requieran tratamiento anticoagulante
- Tablas de dosificación para las diferentes formas farmacéuticas (sólo para TEV pediátrica)
- Recomendación para la medición de la función renal
- Recomendaciones para la reducción de dosis en poblaciones de riesgo (sólo para indicaciones en adultos)
- Gestión de situaciones de sobredosis
- El uso de pruebas de coagulación y su interpretación
- Que se proporcione a todos los pacientes/cuidadores una tarjeta de alerta para pacientes y se les asesore al respecto:
- Signos o síntomas de hemorragia y cuándo acudir a un profesional sanitario.
- Importancia del cumplimiento del tratamiento
- Necesidad de llevar siempre consigo la tarjeta de alerta para pacientes
- La necesidad de informar a los profesionales de la salud sobre todos los medicamentos que toma el paciente en la actualidad.
- La necesidad de informar a los Profesionales Sanitarios de que está tomando Dabigatrán Etxilato León Farma si tiene que someterse a alguna intervención quirúrgica o procedimiento invasivo.
- Instrucciones de uso de Dabigatrán Etxilato León Farma

El titular de la autorización de comercialización también proporcionará una tarjeta de alerta al paciente en cada envase del medicamento, cuyo texto se incluye en el anexo III.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN (BLISTERS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg cápsulas duras

dabigatrán etexilato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato).

Cada cápsula dura contiene 110 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato).

Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

10 cápsulas duras

30 cápsulas duras

60 cápsulas duras

180 cápsulas duras

10 cápsulas duras de 1

30 cápsulas duras de 1

60 x 1 cápsulas duras

100 cápsulas duras de 1

180 x 1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trague la cápsula entera, no la mastique ni la rompa.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Uso oral.

Tarjeta de información para el paciente en el interior.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No almacenar a más de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75 mg cápsulas duras

EU/1/23/1769/001 10 cápsulas
EU/1/23/1769/002 10 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/003 30 cápsulas
EU/1/23/1769/004 30 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/005 60 cápsulas
EU/1/23/1769/006 60 x 1 cápsulas (dosis unitaria)

110 mg cápsulas duras

EU/1/23/1769/007 10 cápsulas
EU/1/23/1769/008 10 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/009 30 cápsulas
EU/1/23/1769/010 30 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/011 60 cápsulas
EU/1/23/1769/012 60 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/014 180 cápsulas
EU/1/23/1769/015 180 x 1 cápsulas (dosis unitaria)

Cápsulas duras de 150 mg

EU/1/23/1769/016 10 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/017 30 cápsulas
EU/1/23/1769/018 30 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/019 60 cápsulas
EU/1/23/1769/020 60 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/021 100 x 1 cápsulas (dosis unitaria)
EU/1/23/1769/022 180 cápsulas
EU/1/23/1769/023 180 x 1 cápsulas (dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con el identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios León Farma S.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg cápsulas duras dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma
3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatrán etexilato León Farma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza

Dabigatrán etexilato León Farma contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actúa bloqueando una sustancia del organismo que interviene en la formación de coágulos sanguíneos.

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en adultos para:

- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos sanguíneos y prevenir su reaparición.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma

No tome Dabigatrán etexilato León Farma

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una función renal gravemente reducida.
- si está sangrando.
- si padece alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, cirugía reciente del cerebro o de los ojos).
- si tiene una mayor tendencia a sangrar. Esto puede ser innato, de causa desconocida o debido a otros medicamentos.
- si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía venosa o arterial y reciba heparina a través de esta vía para mantenerla

- abierta o mientras se esté restableciendo el latido normal de su corazón mediante un procedimiento llamado ablación con catéter para la fibrilación auricular.
- si tiene una función hepática gravemente reducida o una enfermedad hepática que pueda causar la muerte.
 - si está tomando ketoconazol o itraconazol por vía oral, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas.
 - si está tomando ciclosporina oral, un medicamento para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante.
 - si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar los latidos anormales del corazón.
 - si está tomando un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral utilizado para tratar la hepatitis C
 - si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere un anticoagulante permanente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma. También puede necesitar hablar con su médico durante el tratamiento con este medicamento si experimenta síntomas o si tiene que someterse a una intervención quirúrgica.

Informe a su médico si padece o ha padecido alguna afección o enfermedad, en particular alguna de las incluidas en la siguiente lista:

- si tiene un mayor riesgo de hemorragia, por ejemplo
 - si ha sangrado recientemente.
 - si se ha sometido a una extirpación quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
 - si ha sufrido una lesión grave (por ejemplo, una fractura ósea, un traumatismo craneal o cualquier lesión que requiera tratamiento quirúrgico).
 - si sufre una inflamación del esófago o del estómago.
 - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico hacia el esófago.
 - si está recibiendo medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragia. Ver 'Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma ' más adelante.
 - si está tomando antiinflamatorios como diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam.
 - si padece una infección del corazón (endocarditis bacteriana).
 - si sabe que tiene una función renal disminuida o sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de cantidades reducidas de orina de color oscuro (concentrada) / espumosa).
 - si tiene más de 75 años.
 - si es usted un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
 - sólo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección alrededor o dentro del cerebro
- si ha sufrido un infarto de miocardio o si se le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un infarto de miocardio.
- si padece una enfermedad hepática asociada a alteraciones en los análisis de sangre. En este caso no se recomienda el uso de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Dabigatrán etexilato León Farma

- si necesita someterse a una intervención quirúrgica:
En este caso, Dabigatrán etexilato León Farma deberá interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención. Es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
- si una intervención implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o raquídea o para reducir el dolor):

- es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
 - informe inmediatamente a su médico si tiene entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas con el intestino o la vejiga después del final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.
- si se cae o se lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Acuda urgentemente al médico. Es posible que deba ser examinado por un médico, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.
 - si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que provoca un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos), informe a su médico, quien decidirá si es necesario modificar el tratamiento.

Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma

Toma de Dabigatrán etexilato León Farma con otros medicamentos. Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatrán etexilato León Farma, si está tomando alguno de los medicamentos que se indican a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ácido acetilsalicílico).
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel.
- Medicamentos para tratar los latidos anormales del corazón (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Si está tomando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, su médico puede indicarle que utilice una dosis reducida de Dabigatrán etexilato León Farma dependiendo de la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver también la sección 3.
- Medicamentos para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina).
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antivírico utilizado para tratar la hepatitis C).
- Antiinflamatorios y analgésicos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-repinefrina.
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Determinados medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatrán etexilato León Farma sobre el embarazo y el feto. No debe tomar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si usted es una mujer en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

No debe dar el pecho mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

Conducción y uso de máquinas

Dabigatrán etexilato León Farma no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y niños mayores de 8 años que sean capaces de tragar las cápsulas enteras:

- Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para la administración a esta población, como el granulado recubierto, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Tome Dabigatrán etexilato León Farma según lo recomendado para las siguientes afecciones:

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

La dosis recomendada es de **220 mg una vez al día** (2 cápsulas de 110 mg).

Si su **función renal está disminuida** en más de la mitad o si tiene **75 años o más**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (tomada en 2 cápsulas de 75 mg).

Si está tomando medicamentos que contengan **amiodarona, quinidina o verapamilo**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (2 cápsulas de 75 mg).

Si está tomando **medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida** en más de la mitad, debe ser tratado con una dosis reducida de Dabigatrán etexilato **75 mg** León Farma porque su riesgo de hemorragia puede aumentar.

Para ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay hemorragia en el lugar de la intervención. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día siguiente a la intervención quirúrgica, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

Después de una intervención de prótesis de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma en el plazo de 1- 4 horas después de finalizar la intervención quirúrgica, tomando una sola cápsula. Posteriormente, deberá tomar dos cápsulas una vez al día durante un total de 10 días.

Después de una intervención de prótesis de cadera

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma en las 1- 4 horas siguientes a la finalización de la cirugía, tomando una sola cápsula. Posteriormente, deberá tomar dos cápsulas una vez al día durante un total de 28- 35 días.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Dabigatrán etexilato León Farma debe tomarse dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis a medida que avance el tratamiento. Siga tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le diga que deje de tomar alguno.

La tabla 1 muestra las dosis diarias únicas y totales de Dabigatrán etexilato León Farma en miligramos (mg). Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de dosificación de las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma.

Combinaciones peso/edad		Dosis única	Dosis diaria total
Peso en kg	Edad en años		
de 11 a menos de 13 kg	De 8 a menos de 9 años	7	15
De 13 a menos de 16 kg	De 8 a menos de 11	11	22
de 16 a menos de 21 kg	De 8 a menos de 14	11	22
de 21 a menos de 26 kg	De 8 a menos de 16	15	30
26 a menos de 31 kg	De 8 a menos de 18	15	30
31 a menos de 41 kg	De 8 a menos de 18	18	37
De 41 a menos de 51 kg	De 8 a menos de 18	22	44
De 51 a menos de 61 kg	De 8 a menos de 18	26	52
61 a menos de 71 kg	De 8 a menos de 18	30	60
71 a menos de 81 kg	De 8 a menos de 18	30	60
81 kg o más	De 10 a menos de 18	30	60

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

- 300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg
- 260 mg: una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg
- 220 mg: dos cápsulas de 110 mg
- 185 mg: una cápsula de 75 mg más una de 110 mg
- 150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Dabigatrán etexilato León Farma puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la llegada al estómago. No rompa, mastique ni vacíe los gránulos de la cápsula, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Cambio de tratamiento anticoagulante

Sin la orientación específica de su médico no cambie su tratamiento anticoagulante.

Si toma más Dabigatrán etexilato León Farma del que debe

Tomar demasiado de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Existen opciones de tratamiento específicas.

Si olvidó tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

Continúe con sus dosis diarias restantes de Dabigatrán etexilato León Farma a la misma hora del día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Una dosis olvidada puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis debida.

Una dosis olvidada debe omitirse si el tiempo restante es inferior a 6 horas antes de la siguiente dosis debida.

No duplique la dosis para compensar la olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma

Tome Dabigatrán etexilato León Farma exactamente según lo prescrito. No deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico, ya que el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto. Contacte con su médico si experimenta indigestión después de tomar Dabigatrán etexilato León Farma.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatrán etexilato León Farma afecta a la coagulación de la sangre, por lo que la mayoría de los efectos secundarios están relacionados con signos como hematomas o hemorragias. Pueden producirse hemorragias importantes o graves, que constituyen los efectos secundarios más graves e, independientemente de su localización, pueden llegar a ser incapacitantes, poner en peligro la vida o incluso provocar la muerte. En algunos casos, estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Si experimenta alguna hemorragia que no se detiene por sí sola o si experimenta signos de hemorragia excesiva (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en observación o cambiarle el medicamento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta una reacción alérgica grave que le provoque dificultad para respirar o mareos.

A continuación se enumeran los posibles efectos secundarios, agrupados según su probabilidad.

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

Frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o el intestino, el pene, la vagina o el tracto urinario (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), las hemorroides, el recto, debajo de la piel, en una articulación, o después de una lesión o una intervención.
- Formación de hematomas o hematomas después de una intervención
- Sangre detectada en las heces mediante una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Depositiones líquidas o blandas frecuentes
- Sentirse enfermo
- Secreción de la herida (líquido que sale de la herida quirúrgica)
- Aumento de las enzimas hepáticas

- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.

Raras (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en el cerebro, en una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena.
- Secreción teñida de sangre del lugar de entrada de un catéter en una vena.
- Tos con esputo sanguinolento o manchado de sangre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre tras una intervención.
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Dolor de barriga o de estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Líquido que sale de una herida
- Fluido que sale de una herida tras una intervención

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Caída del cabello

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Frecuentes (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre.
- Disminución del número de plaquetas en la sangre.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y que pican, causadas por una reacción alérgica.
- Cambio brusco de la piel que afecta a su color y aspecto.
- Formación de hematomas
- Sangrado de nariz
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Vómitos
- Sentirse enfermo
- Frecuentes deposiciones líquidas o blandas
- Indigestión
- Pérdida de cabello
- Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Puede producirse una hemorragia en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, de pene/vagina o tracto urinario (incl. sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos

- rojos).
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
 - Itching
 - Tos con sangre o esputo teñido de sangre.
 - Dolor de barriga o de estómago
 - Inflamación del esófago y del estómago
 - Reacción alérgica
 - Dificultad para tragar
 - Amarillecimiento de la piel o del blanco de los ojos, causado por problemas hepáticos o sanguíneos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos.
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Dificultad para respirar o sibilancias.
- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en una articulación o por una lesión, por una incisión quirúrgica o por el lugar de entrada de una inyección o desde el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Pueden producirse hemorragias por almorranas
- Úlcera en el estómago o en el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Resultados inusuales de pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dabigatrán etexilato Leon Farma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón o blíster después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En blíster: No conservar a temperatura superior a 30° C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dabigatrán etexilato León Farma

- El principio activo es dabigatrán etexilato. Cada cápsula dura contiene 75 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hidroxipropilcelulosa, talco e hipromelosa.
- La cubierta de la cápsula contiene cloruro potásico, carragenina, dióxido de titanio (E171) e hipromelosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg son cápsulas (aproximadamente 18 mm) con tapón blanco opaco y cuerpo blanco opaco, rellenas de gránulos de color amarillo claro a amarillento.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases que contienen 10, 30 ó 60 cápsulas duras en blísteres de aluminio-aluminio.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 ó 60 x 1, cápsulas duras en blísteres unidos perforados de aluminio.

No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Laboratorios León Farma S.A.
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAÑA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Francia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Letonia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Eslovenia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlandia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda del Norte)

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Prospecto: Información para el paciente

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg cápsulas duras dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma
3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatrán etexilato León Farma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza

Dabigatrán etexilato León Farma contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actúa bloqueando una sustancia del organismo que interviene en la formación de coágulos sanguíneos.

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en adultos para:

- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las venas tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera.
- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el cerebro (ictus) y otros vasos sanguíneos del organismo si padece una forma de ritmo cardiaco irregular denominada fibrilación auricular no valvular y al menos un factor de riesgo adicional.
- Tratar los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones y evitar que vuelvan a formarse coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones.

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos sanguíneos y prevenir su reaparición.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma

No tome Dabigatrán etexilato León Farma

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una función renal gravemente reducida.
- si está sangrando.

- si padece alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, cirugía reciente del cerebro o de los ojos).
- si tiene una mayor tendencia a sangrar. Esto puede ser innato, de causa desconocida o debido a otros medicamentos.
- si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía venosa o arterial y reciba heparina a través de esta vía para mantenerla abierta o mientras se esté restableciendo el latido normal de su corazón mediante un procedimiento llamado ablación con catéter para la fibrilación auricular.
- si tiene una función hepática gravemente reducida o una enfermedad hepática que pueda causar la muerte.
- si está tomando ketoconazol o itraconazol por vía oral, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas.
- si está tomando ciclosporina oral, un medicamento para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar los latidos anormales del corazón.
- si está tomando un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral utilizado para tratar la hepatitis C
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere un anticoagulante permanente.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Dabigatrán etexilato León Farma. También puede necesitar hablar con su médico durante el tratamiento con este medicamento si experimenta síntomas o si tiene que someterse a una intervención quirúrgica.

Informe a su médico si padece o ha padecido alguna afección o enfermedad, en particular alguna de las incluidas en la siguiente lista:

- si tiene un mayor riesgo de hemorragia, por ejemplo
 - si ha sangrado recientemente.
 - si se ha sometido a una extirpación quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
 - si ha sufrido una lesión grave (por ejemplo, una fractura ósea, un traumatismo craneal o cualquier lesión que requiera tratamiento quirúrgico).
 - si sufre una inflamación del esófago o del estómago.
 - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico hacia el esófago.
 - si está recibiendo medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragia. Ver 'Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma ' más adelante.
 - si está tomando antiinflamatorios como diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam.
 - si padece una infección del corazón (endocarditis bacteriana).
 - si sabe que tiene una función renal disminuida o sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de cantidades reducidas de orina de color oscuro (concentrada)/espumosa).
 - si tiene más de 75 años.
 - si es un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
 - sólo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección alrededor o dentro del cerebro.
- si ha sufrido un infarto de miocardio o si se le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un infarto de miocardio.
- si padece una enfermedad hepática que se asocia a cambios en los análisis de sangre. En este caso no se recomienda el uso de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Dabigatrán etexilato León Farma

- si necesita operarse:
En este caso, Dabigatrán etexilato León Farma deberá interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención. Es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
- si una intervención implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o raquídea o para reducir el dolor):
 - es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
 - informe inmediatamente a su médico si tiene entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas con el intestino o la vejiga después del final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.
- si se cae o se lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Acuda urgentemente al médico. Es posible que deba ser examinado por un médico, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que provoca un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos), informe a su médico, quien decidirá si es necesario modificar el tratamiento.

Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatrán etexilato León Farma, si está tomando alguno de los medicamentos que se indican a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ácido acetilsalicílico).
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel.
- Medicamentos para tratar los latidos anormales del corazón (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Si está tomando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, su médico puede indicarle que utilice una dosis reducida de Dabigatrán etexilato León Farma dependiendo de la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver sección 3.
- Medicamentos para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina).
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antivírico utilizado para tratar la hepatitis C).
- Antiinflamatorios y analgésicos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-repinefrina.
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Determinados medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatrán etexilato León Farma sobre el embarazo y el feto. No debe tomar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si usted es una mujer en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

No debe dar el pecho mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

Conducción y uso de máquinas

Dabigatrán etexilato León Farma no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y niños mayores de 8 años que sean capaces de tragar las cápsulas enteras:

- Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para la administración a esta población, como los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Tome Dabigatrán etexilato León Farma según lo recomendado para las siguientes afecciones:

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

La dosis recomendada es de **220 mg una vez al día** (en 2 cápsulas de 110 mg).

Si su **función renal está disminuida** en más de la mitad o si tiene **75 años o más**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (tomada en 2 cápsulas de 75 mg).

Si está tomando medicamentos que contengan **amiodarona, quinidina o verapamilo**, la dosis recomendada es de **150 mg una vez al día** (2 cápsulas de 75 mg).

Si está tomando **medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida** en más de la mitad, debe ser tratado con una dosis reducida de Dabigatrán etexilato **75 mg** León Farma porque su riesgo de hemorragia puede aumentar.

Para ambos tipos de cirugía, el tratamiento no debe iniciarse si hay hemorragia en el lugar de la intervención. Si el tratamiento no puede iniciarse hasta el día siguiente a la intervención quirúrgica, la dosificación debe iniciarse con 2 cápsulas una vez al día.

Después de una intervención de prótesis de rodilla

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma en el plazo de 1- 4 horas después de finalizar la intervención quirúrgica, tomando una sola cápsula. Posteriormente, deberá tomar dos cápsulas una vez al día durante un total de 10 días.

Después de una intervención de prótesis de cadera

Debe iniciar el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma en las 1- 4 horas siguientes a la finalización de la cirugía, tomando una sola cápsula. Posteriormente, deberá tomar dos cápsulas una vez al día durante un total de 28- 35 días.

Prevención de la obstrucción de vasos cerebrales o corporales por la formación de coágulos sanguíneos tras latidos cardíacos anormales y Tratamiento de los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones, incluida la prevención de la reaparición de coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones.

La dosis recomendada es de 300 mg en **una cápsula de 150 mg dos veces al día**.

Si tiene **80 años o más**, la dosis recomendada es de 220 mg en **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Si está tomando **medicamentos que contienen verapamilo**, debe ser tratado con una dosis reducida de Dabigatrán etexilato Leon Farma de 220 mg tomada como **una cápsula de 110 mg dos veces al día**, porque su riesgo de hemorragia puede aumentar.

Si tiene un **riesgo potencialmente mayor de hemorragia**, su médico puede decidir recetarle una dosis de 220 mg tomada como **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Puede seguir tomando este medicamento si es necesario restablecer los latidos normales de su corazón mediante un procedimiento llamado cardioversión. Tome Dabigatrán etexilato León Farma como le ha indicado su médico.

Si se ha desplegado un dispositivo médico (stent) en un vaso sanguíneo para mantenerlo abierto en un procedimiento llamado intervención coronaria percutánea con stent, usted puede ser tratado con Dabigatrán etexilato Leon Farma después de que su médico haya decidido que se ha alcanzado un control normal de la coagulación sanguínea. Tome Dabigatrán etexilato León Farma como le ha indicado su médico.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Dabigatrán etexilato León Farma debe tomarse dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis a medida que avance el tratamiento. Siga tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le diga que deje de tomar alguno.

La tabla 1 muestra las dosis diarias únicas y totales de Dabigatrán etexilato León Farma en miligramos (mg). Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de dosificación de las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma.

Combinaciones peso/edad		Dosis única	Dosis diaria total
Peso en kg	Edad en años		
de 11 a menos de 13 kg	De 8 a menos de 9 años	7	15
de 13 a menos de 16 kg	De 8 a menos de 11	11	22
de 16 a menos de 21 kg	De 8 a menos de 14	11	22
De 21 a menos de 26 kg	De 8 a menos de 16	15	30
26 a menos de 31 kg	De 8 a menos de 18	15	30
31 a menos de 41 kg	De 8 a menos de 18	18	37
De 41 a menos de 51 kg	De 8 a menos de 18	22	44
De 51 a menos de 61 kg	De 8 a menos de 18	26	52
61 a menos de 71 kg	De 8 a menos de 18	30	60
71 a menos de 81 kg	De 8 a menos de 18	30	60
81 kg o más	De 10 a menos de 18	30	60

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg:	una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg
220 mg:	dos cápsulas de 110 mg
185 mg:	una cápsula de 75 mg más una de 110 mg
150 mg:	una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Dabigatrán etexilato León Farma puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la llegada al estómago. No rompa, mastique ni vacíe los gránulos de la cápsula, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Cambio de tratamiento anticoagulante

Sin la orientación específica de su médico no cambie su tratamiento anticoagulante.

Si toma más Dabigatrán etexilato León Farma del que debe

Tomar demasiado de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Existen opciones de tratamiento específicas.

Si olvidó tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

Continúe con sus dosis diarias restantes de Dabigatrán etexilato León Farma a la misma hora del día siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Uso en adultos: Prevención de la obstrucción de vasos cerebrales o corporales por la formación de coágulos sanguíneos que se desarrollan después de latidos cardíacos anormales y tratamiento de coágulos sanguíneos en las venas de sus piernas y pulmones, incluyendo la prevención de la reaparición de coágulos sanguíneos en la vena de sus piernas y pulmones.

Uso en niños: Tratamiento de coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición.

Una dosis olvidada puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis debida.

Una dosis olvidada debe omitirse si el tiempo restante es inferior a 6 horas antes de la siguiente dosis debida. No duplique una dosis para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma

Tome Dabigatrán etexilato León Farma exactamente según lo prescrito. No deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico, ya que el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto. Contacte con su médico si experimenta indigestión después de tomar Dabigatrán etexilato León Farma.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatrán etexilato León Farma afecta a la coagulación de la sangre, por lo que la mayoría de los efectos secundarios están relacionados con signos como hematomas o hemorragias. Pueden producirse hemorragias importantes o graves, que constituyen los efectos secundarios más graves e,

independientemente de su localización, pueden llegar a ser incapacitantes, poner en peligro la vida o incluso provocar la muerte. En algunos casos, estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Si experimenta alguna hemorragia que no se detiene por sí sola o si experimenta signos de hemorragia excesiva (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en observación o cambiarle el medicamento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta una reacción alérgica grave que le provoque dificultad para respirar o mareos.

A continuación se enumeran los posibles efectos secundarios, agrupados según su probabilidad.

Prevención de la formación de coágulos sanguíneos tras una intervención de prótesis de rodilla o cadera

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o el intestino, el pene, la vagina o el tracto urinario (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), las hemorroides, el recto, debajo de la piel, en una articulación, o después de una lesión o una intervención.
- Formación de hematomas o hematomas después de una intervención
- Sangre detectada en las heces mediante una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Depositiones líquidas o blandas frecuentes
- Sentirse enfermo
- Secreción de la herida (líquido que sale de la herida quirúrgica)
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en el cerebro, en una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena.
- Secreción teñida de sangre del lugar de entrada de un catéter en una vena.
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre tras una intervención.
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Dolor de barriga o de estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar

- Líquido que sale de una herida
- Fluido que sale de una herida tras una intervención

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Caída del cabello

Prevención de la obstrucción de vasos cerebrales o corporales por la formación de coágulos sanguíneos tras latidos cardíacos anormales.

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o los intestinos, el pene, la vagina o las vías urinarias (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel.
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Dolor de barriga o de estómago
- Indigestión
- Depositiones líquidas o blandas frecuentes
- Sentirse enfermo

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- Las hemorragias pueden producirse en las hemorroides, en el recto o en el cerebro.
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Vómitos
- Dificultad para tragar
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- La hemorragia puede producirse en una articulación, por una incisión quirúrgica, por una herida, por el lugar de entrada de una inyección o por el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Disminución de la proporción de células sanguíneas.
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Caída del cabello

En un estudio clínico, la tasa de infartos de miocardio con Dabigatrán etexilato León Farma fue numéricamente superior a la de la warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones, incluida la prevención de la reaparición de coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y/o los pulmones.

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o el intestino, el recto, el pene, la vagina o las vías urinarias (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel.
- Indigestión

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en una articulación o por una lesión
- Las hemorroides pueden sangrar
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Sentirse enfermo
- Vómitos
- Dolor de barriga o de estómago
- Depositiones líquidas o blandas frecuentes
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática
- Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Puede producirse una hemorragia, desde una incisión quirúrgica o desde el lugar de entrada de una inyección o desde el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Dificultad para tragar

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Disminución de la proporción de células sanguíneas

- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.
- Caída del cabello

En el programa de estudio, la tasa de infartos con Dabigatrán etexilato León Farma fue mayor que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en la tasa de infartos de miocardio en los pacientes tratados con dabigatrán frente a los tratados con placebo.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre.
- Disminución del número de plaquetas en la sangre.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y que pican, causadas por una reacción alérgica.
- Cambio brusco de la piel que afecta a su color y aspecto.
- Formación de hematomas
- Sangrado de nariz
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Vómitos
- Sentirse enfermo
- Frecuentes deposiciones líquidas o blandas
- Indigestión
- Pérdida de cabello
- Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Puede producirse una hemorragia en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, de pene/vagina o tracto urinario (incl. sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Itching
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre.
- Dolor de barriga o de estómago
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Amarillecimiento de la piel o del blanco de los ojos, causado por problemas hepáticos o sanguíneos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos.
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Dificultad para respirar o sibilancias.
- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en una articulación o por una lesión, por una incisión quirúrgica o por el lugar de entrada de una inyección o desde el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Pueden producirse hemorragias por almorranas
- Úlcera en el estómago o en el intestino (incl. úlcera en el esófago)

- Resultados inusuales de pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dabigatrán etexilato Leon Farma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón o blíster después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En blíster: No conservar a temperatura superior a 30° C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dabigatrán etexilato León Farma

- El principio activo es dabigatrán etexilato. Cada cápsula dura contiene 110 mg de etexilato de dabigatrán (como mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hidroxipropilcelulosa, talco e hipromelosa.
- La cubierta de la cápsula contiene índigo carmín (E132), cloruro potásico, carragenano, dióxido de titanio (E171) e hipromelosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg son cápsulas (de aproximadamente 19 mm) con tapón opaco de color azul claro y cuerpo opaco de color azul claro, rellenas de gránulos de color entre blanquecino y amarillento.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases de 10, 30, 60 ó 180 cápsulas duras en blísteres de aluminio-aluminio.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ó 180 x 1 cápsulas duras en blísteres unidos perforados de aluminio.

No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAÑA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Francia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Eslovenia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Letonia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlandia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda del Norte)

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Prospecto: Información para el paciente

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg cápsulas duras dabigatrán etexilato

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma
3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dabigatrán etexilato León Farma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dabigatrán etexilato León Farma y para qué se utiliza

Dabigatrán etexilato León Farma contiene el principio activo dabigatrán etexilato y pertenece a un grupo de medicamentos denominados anticoagulantes. Actúa bloqueando una sustancia del organismo que interviene en la formación de coágulos sanguíneos.

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en adultos para:

- prevenir la formación de coágulos sanguíneos en el cerebro (ictus) y otros vasos sanguíneos del organismo si padece una forma de ritmo cardiaco irregular denominada fibrilación auricular no valvular y al menos un factor de riesgo adicional.
- tratar los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones y evitar que vuelvan a formarse coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones.

Dabigatrán etexilato León Farma se utiliza en niños para:

- tratar los coágulos sanguíneos y prevenir su reaparición.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dabigatrán etexilato León Farma

No tome Dabigatrán etexilato León Farma

- si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una función renal gravemente reducida.
- si está sangrando.

- si padece alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia cerebral, cirugía reciente del cerebro o de los ojos).
- si tiene una mayor tendencia a sangrar. Esto puede ser innato, de causa desconocida o debido a otros medicamentos.
- si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando cambie de tratamiento anticoagulante, mientras tenga una vía venosa o arterial y reciba heparina a través de esta vía para mantenerla abierta o mientras se esté restableciendo el latido normal de su corazón mediante un procedimiento llamado ablación con catéter para la fibrilación auricular.
- si padece una función hepática gravemente reducida o una enfermedad hepática que pudiera causarle la muerte.
- si está tomando ketoconazol o itraconazol por vía oral, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas.
- si está tomando ciclosporina oral, un medicamento para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante.
- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para tratar los latidos anormales del corazón.
- si está tomando un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir, un medicamento antiviral utilizado para tratar la hepatitis C
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial que requiere un anticoagulante permanente.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Dabigatrán etexilato León Farma. También puede necesitar hablar con su médico durante el tratamiento con este medicamento si experimenta síntomas o si tiene que someterse a una intervención quirúrgica.

Informe a su médico si padece o ha padecido alguna afección o enfermedad, en particular alguna de las incluidas en la siguiente lista:

- si tiene un mayor riesgo de hemorragia, por ejemplo
 - si ha sangrado recientemente.
 - si se ha sometido a una extirpación quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
 - si ha sufrido una lesión grave (por ejemplo, una fractura ósea, un traumatismo craneal o cualquier lesión que requiera tratamiento quirúrgico).
 - si sufre una inflamación del esófago o del estómago.
 - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico hacia el esófago.
 - si está recibiendo medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragia. Ver 'Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma ' más adelante.
 - si está tomando antiinflamatorios como diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam.
 - si padece una infección del corazón (endocarditis bacteriana).
 - si sabe que tiene una función renal disminuida o sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de cantidades reducidas de orina de color oscuro (concentrada)/espumosa).
 - si tiene más de 75 años.
 - si es un paciente adulto y pesa 50 kg o menos.
 - sólo si se utiliza en niños: si el niño tiene una infección alrededor o dentro del cerebro.
- si ha sufrido un infarto de miocardio o si se le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir un infarto de miocardio.
- si padece una enfermedad hepática que se asocia a cambios en los análisis de sangre. En este caso no se recomienda el uso de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Dabigatrán etexilato León Farma

- si necesita operarse:
En este caso, Dabigatrán etexilato León Farma deberá interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención. Es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
- si una intervención implica un catéter o una inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o raquídea o para reducir el dolor):
 - es muy importante que tome Dabigatrán etexilato León Farma antes y después de la intervención exactamente a las horas que le haya indicado su médico.
 - informe inmediatamente a su médico si tiene entumecimiento o debilidad en las piernas o problemas con el intestino o la vejiga después del final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.
- si se cae o se lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza. Acuda urgentemente al médico. Es posible que deba ser examinado por un médico, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolípido (un trastorno del sistema inmunitario que provoca un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos), informe a su médico, quien decidirá si es necesario modificar el tratamiento.

Otros medicamentos y Dabigatrán etexilato León Farma

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento. **En particular, debe informar a su médico antes de tomar Dabigatrán etexilato León Farma, si está tomando alguno de los medicamentos que se indican a continuación:**

- Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (por ejemplo, warfarina, fenprocumona, acenocumarol, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ácido acetilsalicílico).
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol), a menos que sólo se apliquen sobre la piel.
- Medicamentos para tratar los latidos anormales del corazón (por ejemplo, amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo). Si está tomando medicamentos que contienen verapamilo, su médico puede indicarle que utilice una dosis reducida de Dabigatrán etexilato León Farma dependiendo de la enfermedad para la que se le haya recetado. Ver sección 3.
- Medicamentos para prevenir el rechazo de órganos tras un trasplante (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina).
- Un producto combinado de glecaprevir y pibrentasvir (un medicamento antivírico utilizado para tratar la hepatitis C).
- Antiinflamatorios y analgésicos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco)
- Hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-repinefrina.
- Rifampicina o claritromicina (dos antibióticos)
- Medicamentos antivirales para el SIDA (por ejemplo, ritonavir)
- Determinados medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabigatrán etexilato León Farma sobre el embarazo y el feto. No debe tomar este medicamento si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si usted es una mujer en edad fértil, debe evitar quedarse embarazada mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

No debe dar el pecho mientras esté tomando Dabigatrán etexilato León Farma.

Conducción y uso de máquinas

Dabigatrán etexilato León Farma no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden utilizarse en adultos y niños mayores de 8 años que sean capaces de tragar las cápsulas enteras:

- Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para la administración a esta población, como los gránulos recubiertos, que pueden utilizarse en niños menores de 12 años tan pronto como el niño sea capaz de tragar alimentos blandos.

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Tome Dabigatrán etexilato León Farma según lo recomendado para las siguientes afecciones:

Prevención de la obstrucción de vasos cerebrales o corporales por la formación de coágulos sanguíneos tras latidos cardíacos anormales y Tratamiento de los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones, incluida la prevención de la reaparición de coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones.

La dosis recomendada es de 300 mg en una **cápsula de 150 mg dos veces al día**.

Si tiene **80 años o más**, la dosis recomendada es de 220 mg en **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Si está tomando **medicamentos que contienen verapamilo**, debe ser tratado con una dosis reducida de Dabigatrán etexilato León Farma de 220 mg tomada como **una cápsula de 110 mg dos veces al día**, porque su riesgo de hemorragia puede aumentar.

Si tiene un **riesgo potencialmente mayor de hemorragia**, su médico puede decidir recetarle una dosis de 220 mg tomada como **una cápsula de 110 mg dos veces al día**.

Puede seguir tomando este medicamento si es necesario restablecer los latidos normales de su corazón mediante un procedimiento llamado cardioversión o mediante un procedimiento llamado ablación con catéter para la fibrilación auricular. Tome Dabigatrán etexilato León Farma como le ha indicado su médico.

Si se ha desplegado un dispositivo médico (stent) en un vaso sanguíneo para mantenerlo abierto en un procedimiento llamado intervención coronaria percutánea con stent, usted puede ser tratado con Dabigatrán etexilato León Farma después de que su médico haya decidido que se ha alcanzado un control normal de la coagulación sanguínea. Tome Dabigatrán etexilato León Farma como le ha indicado su médico.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Dabigatrán etexilato León Farma debe tomarse dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora todos los días. El intervalo de dosificación debe ser lo más próximo posible a 12 horas.

La dosis recomendada depende del peso y la edad. Su médico determinará la dosis correcta. Su médico puede ajustar la dosis a medida que avance el tratamiento. Siga tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le diga que deje de tomar alguno.

La tabla 1 muestra las dosis diarias únicas y totales de Dabigatrán etexilato León Farma en miligramos (mg). Las dosis dependen del peso en kilogramos (kg) y de la edad en años del paciente.

Tabla 1: Tabla de dosificación de las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma.

Combinaciones de peso y edad		Dosis única	Dosis diaria total
Peso en kg	Edad en años		
de 11 a menos de 13 kg	De 8 a menos de 9 años	75	150
de 13 a menos de 16 kg	De 8 a menos de 11 años	110	220
de 16 a menos de 21 kg	De 8 a menos de 14 años	110	220
De 21 a menos de 26 kg	De 8 a menos de 16 años	150	300
26 a menos de 31 kg	De 8 a menos de 18 años	150	300
de 31 a menos de 41 kg	De 8 a menos de 18 años	185	370
De 41 a menos de 51 kg	De 8 a menos de 18 años	220	440
De 51 a menos de 61 kg	De 8 a menos de 18 años	260	520
61 a menos de 71 kg	De 8 a menos de 18 años	300	600
de 71 a menos de 81 kg	De 8 a menos de 18 años	300	600
81 kg o más	De 10 a menos de 18 años	300	600

Dosis únicas que requieren combinaciones de más de una cápsula:

300 mg: dos cápsulas de 150 mg o cuatro cápsulas de 75 mg

260 mg: una cápsula de 110 mg más una de 150 mg o una cápsula de 110 mg más dos de 75 mg

220 mg: dos cápsulas de 110 mg

185 mg: una cápsula de 75 mg más una de 110 mg

150 mg: una cápsula de 150 mg o dos cápsulas de 75 mg

Cómo tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Dabigatrán etexilato León Farma puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la llegada al estómago. No rompa, mastique ni vacíe los gránulos de la cápsula, ya que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Cambio de tratamiento anticoagulante

Sin la orientación específica de su médico no cambie su tratamiento anticoagulante.

Si toma más Dabigatrán etexilato León Farma del que debe

Tomar demasiado de este medicamento aumenta el riesgo de hemorragia. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si ha tomado demasiadas cápsulas. Existen opciones de tratamiento específicas.

Si olvidó tomar Dabigatrán etexilato León Farma

Una dosis olvidada puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis debida.

Una dosis olvidada debe omitirse si el tiempo restante es inferior a 6 horas antes de la siguiente dosis debida. No duplique una dosis para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma

Tome Dabigatrán etexilato León Farma exactamente según lo prescrito. No deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico, ya que el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre podría ser mayor si interrumpe el tratamiento demasiado pronto. Contacte con su médico si experimenta indigestión después de tomar Dabigatrán etexilato León Farma.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dabigatrán etexilato León Farma afecta a la coagulación de la sangre, por lo que la mayoría de los efectos secundarios están relacionados con signos como hematomas o hemorragias. Pueden producirse hemorragias importantes o graves, que constituyen los efectos secundarios más graves e, independientemente de su localización, pueden llegar a ser incapacitantes, poner en peligro la vida o incluso provocar la muerte. En algunos casos, estas hemorragias pueden no ser evidentes.

Si experimenta alguna hemorragia que no se detiene por sí sola o si experimenta signos de hemorragia excesiva (debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte a su médico inmediatamente. Su médico puede decidir mantenerle en observación o cambiarle el medicamento.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta una reacción alérgica grave que le provoque dificultad para respirar o mareos.

A continuación se enumeran los posibles efectos secundarios, agrupados según su probabilidad.

Prevención de la obstrucción de vasos cerebrales o corporales por la formación de coágulos sanguíneos tras latidos cardíacos anormales.

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o los intestinos, el pene, la vagina o las vías urinarias (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel.
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Dolor de barriga o de estómago
- Indigestión
- Deposiciones líquidas o blandas frecuentes
- Sentirse enfermo

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- Las hemorragias pueden producirse en las hemorroides, en el recto o en el cerebro.
- Formación de hematomas
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).

- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Vómitos
- Dificultad para tragar
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- La hemorragia puede producirse en una articulación, por una incisión quirúrgica, por una herida, por el lugar de entrada de una inyección o por el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Aumento de las enzimas hepáticas
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Caída del cabello

En un estudio clínico, la tasa de infartos de miocardio con Dabigatrán etexilato León Farma fue numéricamente superior a la de la warfarina. La incidencia global fue baja.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y los pulmones, incluida la prevención de la reaparición de coágulos sanguíneos en las venas de las piernas y/o los pulmones.

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Puede sangrar por la nariz, el estómago o el intestino, el recto, el pene, la vagina o las vías urinarias (incluida la sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel.
- Indigestión

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en una articulación o por una lesión
- Las hemorroides pueden sangrar
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Formación de hematomas
- Tos con esputo sanguinolento o manchado de sangre
- Reacción alérgica
- Cambio repentino de la piel que afecta a su color y aspecto
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Sentirse enfermo
- Vómitos
- Dolor de barriga o de estómago

- Deposiciones líquidas o blandas frecuentes
- Resultados inusuales de las pruebas de laboratorio sobre la función hepática
- Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

- Puede producirse una hemorragia, desde una incisión quirúrgica, o desde el lugar de entrada de una inyección o desde el lugar de entrada de un catéter en una vena o desde el cerebro
- Disminución del número de plaquetas en la sangre
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y con picor, causadas por una reacción alérgica.
- Dificultad para tragar

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o sibilancias
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Disminución de la proporción de células sanguíneas
- Disminución del número o incluso falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, causada por problemas hepáticos o sanguíneos.
- Caída del cabello

En el programa de estudio, la tasa de infartos con Dabigatrán etexilato León Farma fue mayor que con warfarina. La incidencia global fue baja. No se observó ningún desequilibrio en la tasa de infartos de miocardio en los pacientes tratados con dabigatrán frente a los tratados con placebo.

Tratamiento de los coágulos sanguíneos y prevención de su reaparición en niños

Frecuente (puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre.
- Disminución del número de plaquetas en la sangre.
- Erupción cutánea caracterizada por protuberancias de color rojo oscuro, elevadas y que pican, causadas por una reacción alérgica.
- Cambio brusco de la piel que afecta a su color y aspecto.
- Formación de hematomas
- Sangrado de nariz
- Reflujo del jugo gástrico hacia el esófago
- Vómitos
- Sentirse enfermo
- Frecuentes deposiciones líquidas o blandas
- Indigestión
- Pérdida de cabello
- Aumento de las enzimas hepáticas

Poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Puede producirse una hemorragia en el estómago o el intestino, del cerebro, del recto, de pene/vagina o tracto urinario (incl. sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), o bajo la piel
- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (sustancia que contienen los glóbulos rojos).
- Disminución de la proporción de células sanguíneas

- Itching
- Tos con sangre o esputo teñido de sangre.
- Dolor de barriga o de estómago
- Inflamación del esófago y del estómago
- Reacción alérgica
- Dificultad para tragar
- Amarillecimiento de la piel o del blanco de los ojos, causado por problemas hepáticos o sanguíneos.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Falta de glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones).
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareos.
- Reacción alérgica grave que provoque hinchazón de la cara o la garganta.
- Dificultad para respirar o sibilancias.
- Sangrado
- La hemorragia puede producirse en una articulación o por una lesión, por una incisión quirúrgica o por el lugar de entrada de una inyección o desde el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Pueden producirse hemorragias por almorranas
- Úlcera en el estómago o en el intestino (incl. úlcera en el esófago)
- Resultados inusuales de pruebas de laboratorio sobre la función hepática

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dabigatrán etexilato Leon Farma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón o blíster después de "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En blíster: No conservar a temperatura superior a 30° C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dabigatrán etexilato León Farma

- El principio activo es dabigatrán etexilato. Cada cápsula dura contiene 150 mg de dabigatrán etexilato (como mesilato).
- Los demás componentes son ácido tartárico, hidroxipropilcelulosa, talco e hipromelosa.
- La cubierta de la cápsula contiene índigo carmín (E132), cloruro potásico, carragenano, dióxido de titanio (E171) e hipromelosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg son cápsulas (de aproximadamente 22 mm) con tapón opaco azul claro y cuerpo opaco blanco, rellenas de gránulos de color entre blanquecino y amarillento.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases de 30, 60 ó 180 cápsulas duras en blísteres de aluminio-aluminio.

Dabigatrán etexilato León Farma se presenta en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 ó 180 x 1 cápsulas duras en blísteres unidos perforados de aluminio.

No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de fabricación

Laboratorios León Farma S.A
C/ La Vallina s/n
Polígono Industrial Navatejera
24193 Villaquilambre
León, ESPAÑA

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
ESPAÑA

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Luxemburgo/Luxemburgo

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

República Checa

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Dinamarca

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

España

Polska

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Francia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Irlanda

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Letonia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Eslovenia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

República Eslovaca

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Suomi/Finlandia

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Reino Unido (Irlanda del Norte)

Laboratorios León Farma S.A
Teléfono: +34 949 34 97 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

TARJETA DE ALERTA AL PACIENTE

Dabigatrán etexilato León Farma 75 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 110 mg cápsulas duras

Dabigatrán etexilato León Farma 150 mg cápsulas duras

- Esta tarjeta debe estar con usted / el cuidador en todo momento
- Asegúrese de utilizar la última versión

Estimado paciente / cuidador de un paciente pediátrico,

Su médico / el médico de su hijo ha iniciado el tratamiento con Dabigatrán etexilato León Farma. Para utilizar Dabigatrán etexilato León Farma de forma segura, tenga en cuenta la información importante del prospecto.

Dado que esta tarjeta de alerta al paciente contiene información importante sobre su tratamiento o el de su hijo, esta tarjeta debe estar con usted o su hijo en todo momento para informar a los profesionales sanitarios sobre su estado o el de su hijo. ingesta de Dabigatrán etexilato León Farma.

Dabigatrán etexilato León Farma Información para pacientes / cuidadores de pacientes pediátricos

Sobre su tratamiento o el de su hijo

- Dabigatrán etexilato León Farma diluye la sangre. Se utiliza para tratar los coágulos sanguíneos existentes o para prevenir la formación de coágulos sanguíneos peligrosos.
- Siga las instrucciones de su médico o el de su hijo cuando tome Dabigatrán etexilato León Farma. No se salte nunca una dosis ni deje de tomar Dabigatrán etexilato León Farma sin consultar antes a su médico o al de su hijo.
- Informe a su médico o al de su hijo de todos los medicamentos que esté tomando.
- Informe a su médico / al de su hijo sobre la toma de Dabigatrán etexilato León Farma antes de cualquier intervención quirúrgica / procedimiento invasivo.
- Las cápsulas de Dabigatrán etexilato León Farma pueden tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua. La cápsula no debe romperse ni masticarse y los gránulos no deben vaciarse de la cápsula.

Cuándo acudir al médico

- La toma de Dabigatrán etexilato León Farma puede aumentar el riesgo de hemorragia. Consulte inmediatamente a su médico o al de su hijo si experimenta signos y síntomas de hemorragia, tales como: hinchazón, malestar, dolor inusual o dolor de cabeza, mareos, palidez, debilidad, hematomas inusuales, hemorragias nasales, sangrado de las encías, cortes largos inusuales, flujo menstrual anormal o sangrado vaginal, sangre en la orina que puede ser de color rosa o marrón, heces de color rojo/negro, tos con sangre, vómitos con sangre o material similar al café molido.
- En caso de caída o lesión, especialmente si se golpea la cabeza, acuda urgentemente al médico.
- No interrumpa la toma de Dabigatrán etexilato León Farma sin consultar al médico de su hijo si experimenta ardor de estómago, náuseas, vómitos, malestar estomacal, hinchazón o dolor en la parte superior del abdomen.

Dabigatrán etexilato León Farma Información para profesionales de la salud

- Dabigatrán etexilato León Farma es un anticoagulante oral (inhibidor directo de la trombina).
- Puede ser necesario interrumpir la administración de Dabigatrán etexilato León Farma antes de una intervención quirúrgica u otros procedimientos invasivos.
- En caso de hemorragia grave, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Dabigatrán etexilato León Farma.

- Existe un agente reversible específico (idarucizumab) para pacientes adultos. La eficacia y la seguridad
- del agente específico de reversión idarucizumab no se han establecido en pacientes pediátricos.
- Para más detalles y consejos para antagonizar el efecto anticoagulante de Dabigatrán etexilato Leon Farma, consulte el Resumen de las Características del Producto de Dabigatrán etexilato Leon Farma e idarucizumab.
- Dabigatrán etexilato Leon Farma se elimina principalmente por vía renal; debe mantenerse una diuresis adecuada. Dabigatrán etexilato Leon Farma es dializable.

Rellene este apartado o pida a su médico o al de su hijo que lo haga.

Información para el paciente

Nombre del paciente

Fecha de nacimiento

Indicación de anticoagulación

Dosis de Dabigatrán etexilato León Farma